

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1941-1942 — N° 16

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CRYPTOLEUCÉMIES AIGUËS

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 12 Décembre 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul VERHOEVEN

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Externe des Hôpitaux

Né le 26 Mai 1915, à SIDI-BEL-ABBÈS (Oran)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES CRYPTOLEUCÉMIES AIGÜES**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554206_0060

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1941-1942 — N° 16

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CRYPTOLEUCÉMIES AIGÜES

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 12 Décembre 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul VERHOEVEN

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Externe des Hôpitaux

Né le 26 Mai 1915, à SIDI-BEL-ABBÈS (Oran)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1944

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIÉRY, VORON, CADE, THÉVENOT Léon.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
	PATEL.
	X...
Clinique obstétricale et Accouchements	BONNET.
Clinique ophtalmologique	FAVRE.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	LEPINE J.
Clinique neurologique et psychiatrique	MOURIQUAND.
Clinique médicale infantile	COTTE.
Clinique gynécologique	REBATTU.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	CIBERT.
Clinique urologique	TAVERNIER.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DUFOURT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CHALIER J.
Clinique des maladies infectieuses	PONTHUS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	FLORENCE.
Chimie biologique et médicale	MOREL.
Chimie organique et Toxicologie	MANCEAU.
Matière médicale et Botanique	GARIN.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	LATARJET.
Anatomie	POLICARD.
Histologie	HERMANN.
Physiologie	CORDIER.
Pathologie interne	X...
Pathologie générale et thérapeutique	MARTIN J.-F.
Anatomie pathologique	SANTY.
Chirurgie opératoire	ARLOING (F.).
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	MAZEL.
Médecine légale	ROCHAUX.
Hygiène	LEULIER.
Pharmacie et Pharmacologie	GATE.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Embryologie	M. NOEL.
---------------------------------------	----------

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUT	CIAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	PANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CHALIER, *président* ; P. RAVAUT, *assesseurs*
LEVRAT et MARTIN.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A LA MEMOIRE DES MIENS QUI NE SONT PLUS

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Mort pour la France

A MA MERE

Qui a tout subordonné à mon bonheur. Je lui dois un amour et une reconnaissance infinis. Je lui dédie ce modeste travail, en témoignage de ma profonde tendresse et de ma gratitude pour les lourds sacrifices qu'elle s'est imposés pour moi.

A TOUTE MA FAMILLE

A MA FIANCEE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHALIER

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous n'avons jamais eu l'honneur de figurer parmi ses élèves. Il a bien voulu cependant accepter de présider notre jury. Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RAVALT

Médecin des Hôpitaux

Il nous a réservé dans son service l'accueil le plus bienveillant. Il nous a confié ce travail, et il accepte aujourd'hui d'être notre juge.

Nous le prions d'accepter l'hommage de notre gratitude, et de notre vif attachement en lui dédiant cet ouvrage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVRAT

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

PIERRE ETIENNE-MARTIN

Nous les remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de juger notre travail.

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS

MONSIEUR LE DOCTEUR DESJACQUES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMINET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUFOURT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR REBATTU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RAVAUULT.

**A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES
ET DE L'ECOLE DU SERVICE
DE SANTE MILITAIRE**

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES
DE PROMOTION
Morts pour la France

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CRYPTOLEUCÉMIES AIGÜES

AVANT-PROPOS

Lorsque des circonstances particulières nous ont mis en demeure de terminer rapidement nos études médicales, nous nous sommes trouvé bien embarrassé devant l'obligation de clore ces études par un travail, si modeste soit-il. La guerre, en effet, puis plusieurs mois de captivité, nous avaient tenu éloigné des milieux hospitaliers, nous avaient fait perdre le contact journalier et l'habitude des malades, et il faut bien l'avouer, nous n'avions aucune idée quant au sujet de cette thèse. Heureusement, nous avons eu, un mois auparavant, la très grande chance d'obtenir un emploi d'externe auprès du Docteur P. Ravault, dans son service de l'Hôtel-Dieu. Celui-ci venait tout juste de suivre, pendant plus d'un mois, une jeune malade atteinte de cryptoleucémie aiguë. Le diagnostic de cette affection avait été particulièrement difficile, les difficultés rencontrées nombreuses, aussi le Docteur P. Ravault, pensait-il qu'il serait bon, une fois encore, de revenir sur cette question des leucémies aiguës, d'insister sur elle, de montrer tout l'intérêt des examens des différents organes hématopoïétiques et en particulier de

la moelle osseuse lorsque, soupçonnant une hémopathie, on trouve pourtant une image sanguine normale. Il nous a fait le très grand honneur de nous confier ce travail. Nous serions heureux et fier de lui présenter un ouvrage dont la perfection ferait honneur au savant qu'il est et à la confiance qu'il nous a témoignée. Qu'il veuille bien quand même nous permettre de le lui dédier tel qu'il est, en témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

Nous tenons également à remercier ici tous ceux qui nous ont aidé dans l'élaboration de ce travail :

M. le Professeur agrégé Bernheim, qui a bien voulu permettre d'utiliser et de publier plusieurs de ses observations personnelles.

M. le Docteur M. Girard, qui nous a prodigué sans compter son temps, si précieux, ses encouragements, ses conseils.

M. le Docteur Viallier-Raynard, qui nous a fait bénéficier de sa compétence en matière d'hématologie. C'est lui qui a effectué presque tous les myélogrammes de nos observations inédites; il a bien voulu les revoir, les détailler pour nous, nous aider enfin dans la rédaction de ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre déférente gratitude.

L'affection dont nous voulons parler aujourd'hui n'est pas connue depuis longtemps, mais déjà elle a suscité de très nombreux travaux, et de très nombreuses observations en ont été publiées. Notre but en abordant ce sujet n'est donc pas de refaire complètement l'étude des cryptoleucémies aiguës, beaucoup de

chapitres d'ailleurs en sont déjà parfaitement connus. Nous laisserons délibérément de côté toute question d'étiologie, d'anatomie pathologique, de pronostic et de traitement, et nous nous attacherons seulement à montrer les anomalies de l'image sanguine, si banales soient-elles, qui peuvent déjà orienter vers le diagnostic de cryptoleucémie. Puis nous insisterons sur l'intérêt que présente dans ces cas difficiles, l'examen des différents organes hématopoïétiques et tout particulièrement de la moelle osseuse. Quelques lignes nous suffiront ensuite pour parler de la pathogénie, si mystérieuse encore, de ces affections. Enfin, pour illustrer ce modeste travail nous rapporterons une douzaine d'observations inédites ou choisies dans la littérature, et qui nous ont parues caractéristiques.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DES LEUCEMIES

Les leucémies, en général, sont connues depuis fort longtemps déjà. Bennett, le premier, en 1845, décrit une maladie caractérisée par l'existence d'une splénomégalie et un aspect purulent du sang. Deux ans plus tard Virchow, en pousse plus loin la description et la sépare nettement des pyohémies. Pour cette affection nouvelle, dont le symptôme dominant est une augmentation du volume des organes hématopoïétiques correspondant à une modification du sang circulant, il crée le terme de *leukæmia*. Poursuivant l'étude de cette question, il distingue, en 1850 :

1° Une forme liénale avec grosse rate, gros foie et une énorme augmentation dans le sang du nombre des globules blancs granuleux.

2° Une forme lymphatique avec augmentation du volume des ganglions, sans altération ni du foie ni de la rate, et dans le sang, multiplication du nombre des « petits globules blancs à gros noyau ».

La question sommeille en quelque sorte jusqu'en 1891, date à laquelle Ehrlich fait faire un immense progrès aux techniques hématologiques. Il découvre, en effet, un colorant nouveau, le triacide, qui porte

son nom. Ce colorant complexe est composé, en réalité, d'un mélange de deux colorants acides (la fuchsine acide et l'orange de méthyle), et d'un colorant basique, le vert de méthyle. Grâce à cette technique, Ehrlich a pu étudier les granulations des polynucléaires : les granulations neutrophiles sont extrêmement nettes sous forme de pointillés violets, les granulations éosinophiles sont oranges, les noyaux sont bleus et assez peu visibles. Quant aux hématies elles sont d'une couleur rouge brique. Appliquant cette méthode à l'étude des leucémies, Ehrlich a montré que la forme liénale correspond à une réaction myéloïde du sang, tandis qu'au contraire, la forme lymphatique correspond à une réaction lymphogène.

Jusqu'ici on n'a vu et étudié que les formes chroniques, à évolution lente, des leucémies. C'est Ebstein qui, en 1889, individualise une forme à évolution rapide, fébrile, et lui donne le nom de leucémie aiguë. Il en rapporte dix-sept observations dont deux françaises (Kelsch 1875 et Gaucher 1881). Fraenkel, en 1895, au Congrès de Berlin, en précise les caractères hématologiques. Il admet comme caractéristique de cette forme aiguë de leucémies, la présence, dans le sang, d'une cellule spéciale à protoplasma non granuleux, et à noyau très particulier, d'aspect « en voilette », toujours richement nucléolé. En même temps il signale qu'il s'agit là d'une maladie relativement fréquente puisqu'il a pu en observer huit cas en dix ans. Nous ne ferons que citer ensuite les travaux d'Ehrlich, Lazarus et Pinkus, de Sabrazès (1899).

En 1899 puis en 1904, Gilbert et P.-E. Weil consa-

crent à la leucémie aiguë deux études donnant d'abord une description anatomoclinique très poussée de cette affection, puis montrant les difficultés du diagnostic dans certains cas particuliers. Jusque-là l'opinion est unanime : la leucémie aiguë est une leucémie lymphatique, tant la parenté des grandes cellules caractéristiques semble évidente avec le lymphocyte vrai.

Un peu plus tard, en 1905, Aubertin défend la conception tout à fait opposée selon laquelle la leucémie aiguë est de nature, non plus lymphatique, mais myéloène; le grand lymphocyte, qui la caractérise, n'est autre que la cellule myéloïde initiale. Depuis de très nombreux auteurs, aussi bien en France qu'à l'étranger, ont approfondi encore l'étude des leucémies aiguës cherchant à en préciser à la fois la nature et l'étiologie. Nous citerons seulement la thèse de Boudet (Paris, 1910), les travaux de Noël Fiessinger, dans la thèse de Broussoie, en 1921; ceux de Jolly, dans la thèse de Lavedan, en 1922; ceux de Papenheim en Allemagne, qui s'est fait l'ardent défenseur de la théorie selon laquelle les leucémies aiguës sont de nature et d'origine tantôt lymphoïdes, tantôt myéloïdes. Malheureusement, malgré le grand nombre des opinions étiologiques et pathogéniques émises par les différents auteurs, aucune encore ne donne entièrement satisfaction, et si beaucoup d'entre eux admettent une origine infectieuse probable, d'autres, au contraire, cherchent à les rapprocher plutôt des états sarcomateux.

Jusqu'à ces dernières années, pour parler et faire le diagnostic de leucémie, on se basait presque uniquement, outre le syndrome clinique, sur l'image san-

guine. Ce critère a d'ailleurs été parfaitement efficace et suffisant pour la connaissance de ces affections et leur différenciation en trois types cliniques principaux : myéloïde, lymphoïde et aigu, auxquels correspondaient trois types anatomopathologiques : myélopatoïse, lymphomatose et leucoblastomatose, selon le sens de l'hyperplasie hématopoïétique. Mais de plus en plus les observations se sont multipliées où les caractères cliniques et hématologiques sont loin d'être si tranchés. Bien plus, dans certaines, l'affection revêt l'allure d'une autre maladie sanguine. Il a donc fallu, pour répondre à ces nouveaux cadres nosologiques, créer de nouveaux termes. C'est ainsi que l'on a parlé de pseudo-leucémie, de leucanémie, de subleucémie, et même de leucémie aleucémique, termes mal définis, mal délimités, illogiques parfois, qui sont venus compliquer inutilement la nomenclature. La question s'est encore compliquée du fait de la découverte, par Arinkin, en 1928-1929, d'une technique nouvelle d'exploration des organes hématopoïétiques : la ponction sternale, véritable biopsie de la moelle osseuse, puis par l'application à l'hématologie de la ponction de la rate, préconisée en France surtout par P.-E. Weil, et ses collaborateurs. En effet, les observations sont nombreuses où on a trouvé l'image sanguine tout à fait normale et un myélogramme de leucémie aiguë ; plus souvent encore l'hémogramme revêt le masque d'une hémopathie tout à fait différente : anémie, agranulocytose, alors que la moelle osseuse est typiquement leucémique. Enfin, il est des cas, exceptionnels il est vrai, où l'hémogramme et le myélogramme sont nor-

maux alors que le splénogramme, montre une leucémie aiguë. Les auteurs ont alors senti la nécessité de simplifier ou plutôt d'unifier la nomenclature. Des trois types anatomique purs (myélomatose, lymphomatose et leucoblastomatose) il suffit, pour passer aux formes cliniques correspondantes, de consulter l'héмограмme pour y déceler les éléments néoformés au niveau des centres hématopoïétiques et qui envahissent le sang. On aura ainsi, pour chacun des trois types anatomiques :

- Une forme leucémique typique ;
- Une forme subleucémie dans laquelle souvent seul l'équilibre leucocytaire est modifié ;
- Une forme aleucémique avec formule sanguine normale.

Ce sont ces deux dernières formes subleucémique et aleucémique, des leucoblastomatoses aiguës qui nous occuperont au cours de ce travail, sous le nom de cryptoleucémies aiguës, terme créé il y a quelques années seulement par P.-E. Weil et dont nous allons essayer de donner une définition.

CHAPITRE II

DEFINITION DES CRYPTOLEUCEMIES AIGUES

P.-E. Weil, P. Isch-Wall, Mme S. Perlès, dans leur article paru dans la *Presse Médicale* du 8 janvier 1936, écrivent : « Nous appelons cryptoleucémies comme l'indique l'étymologie de ce mot nouveau, les formes cachées des leucémies, c'est-à-dire celles dont le processus hyperplasique ne s'extériorise pas dans le sang circulant, celles dont la formule sanguine reste normale, quantitativement et qualitativement. » Cette définition paraît s'appliquer assez exactement à l'ancienne forme aleucémique des leucémies, forme dont le diagnostic ne pouvait, jusqu'à ces dernières années, être avancé qu'à titre d'hypothèse que venaient ultérieurement confirmer, dans certains cas, les données biopsiques ou nécropsiques. Mais ce terme « aleucémique » n'était pas interprété de la même manière par tous les auteurs. Certains désignaient sous ce terme les formes des leucémies dans lesquelles le nombre des globules blancs augmente peu ou pas, mais où, par contre, existent des indications très discrètes, mais sûres, orientant le diagnostic. D'autres, par contre, et Jaffe en particulier, excluent de ce cadre, tous les cas

dans lesquels la formule sanguine est modifiée quantitativement ou qualitativement, si peu que ce soit. Villa, dans son article « Splénomégalia miéloïde aleucemica », lui aussi comprend uniquement sous le terme aleucémique les cas où la formule sanguine persiste normale tant au point de vue qualitatif que quantitatif.

Faut-il donc pour la cryptoleucémie s'en tenir strictement à la définition donnée par P.-E. Weil ? Sans vouloir trancher catégoriquement cette question, nous ne le pensons pas. Si nous ne croyons pas, en effet, comme Pavel, Walter, Ionescu, Economu, Rosenthal, que les leucémies avec formule sanguine normale sont d'une exceptionnelle rareté, nous pensons cependant que ces cas sont très peu fréquents et qu'à côté de ces formes véritablement et étymologiquement cryptoleucémiques, il en est de bien plus nombreuses, de bien plus fréquentes, dans lesquelles la formule sanguine, sans être franchement leucémique, est modifiée, revêtant souvent le masque d'une autre affection sanguine. C'est, par exemple, une formule d'anémie, plus ou moins marquée, parfois extrême que l'on trouve; une leucocytose très discrète ou, au contraire, une leucopénie plus ou moins importante, une hypogranulocytose, quelquefois une agranulocytose véritable, une mononucléose apparente ou réelle, une thrombopénie; la présence dans le sang d'éléments jeunes sans qu'on puisse cependant parler de cellules souches; toutes modifications qui indiquent une atteinte sanguine primitive ou réactionnelle, mais qui ne permettent jamais d'affirmer d'une façon formelle le diagnostic de leu-

cémie aiguë. Dans toutes les observations que nous avons pu recueillir ou que nous avons choisies comme les plus caractéristiques, nous avons noté de semblables modifications.

Il nous semble donc nécessaire d'élargir quelque peu la définition donnée par P.E. Weil et ses collaborateurs, définition qui limite d'une façon excessive le domaine des cryptoleucémies. Nous intégrerons, dans ce cadre, outre les cas où la formule sanguine est strictement normale, ceux où elle est modifiée dans un sens qui, souvent, égare le diagnostic en simulant une affection différente. Nous appellerons donc cryptoleucémie les formes cachées des leucémies, c'est-à-dire celles dont le processus hyperplasique ne s'extériorise pas dans le sang circulant d'une façon caractéristique, celles dont la formule sanguine reste normale qualitativement et quantitativement ou si elle est modifiée, ne présente pas les caractéristiques de celle de la leucémie aiguë et n'en permet pas le diagnostic. Notre définition rejoint donc celle donnée par Boulin, Isch-Wall, Uhry et Charousset : « On désigne sous le nom de leucoblastose aleucémique, de cryptoleucémie aiguë, des états dont le caractère clinique et histopathologique se révèle identique à ceux de la leucémie aiguë, mais qui s'en distingue par l'absence de modifications particulières à cette affection. »

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Leucémie aiguë à évolution prolongée et précédée par un stade de cryptoleucémie. Diagnostic par médullogramme.

Gon., Suzanne, 16 ans et demi, entre à l'Hôtel-Dieu dans le service du Docteur P. Ravault le 30 avril 1941, pour violentes crises douloureuses lombaires accompagnées de température, dont le début remonte à un mois environ, et ayant succédé à des arthralgies violentes apparues depuis huit mois.

On ne retrouve aucun antécédent notable sauf une rougeole dans l'enfance, et, il y a deux ans, une angine banale, sans suites.

L'affection actuelle a débuté, il y a huit mois environ, pour des douleurs articulaires vagues, qui se sont peu à peu accentuées. En décembre 1940 apparaît une véritable arthrite de l'épaule gauche avec température élevée, douleurs violentes, impotence absolue, mais sans rougeur ni gonflement. Puis malgré un traitement salicylé, survient une atteinte de l'épaule droite, puis de la hanche gauche avec toujours les mêmes caractères, en même temps qu'apparaissent des douleurs diffuses dans la jambe droite, sans localisation bien nette. Durant toute cette période la malade reste au lit, avec une température variable s'élevant au moment des poussées douloureuses. Elle a beaucoup maigri, elle a pâli; par ailleurs on aurait

constaté la présence de pus dans ses urines. Le traitement salycilé semble avoir été sans effet, tandis que le Dagénan l'a nettement améliorée.

Au début de mars apparition brusque, au cours de la nuit, d'une très violente douleur lombaire en coup de poignard, irradiée dans les deux jambes. Cette douleur persiste toute la nuit pour disparaître le lendemain matin. Elle ne s'est accompagnée ni de pyurie, ni d'hématurie, ni d'aucun autre signe urinaire. Elle fut suivie d'une élévation thermique à 39° avec frissons. La petite malade entre alors en observation dans une clinique; elle y reste deux mois pendant lesquels on note, greffés sur un fond thermique aux environs de 38° des clochers de température à 39°5-40°, correspondant à de nouvelles douleurs lombaires éphémères. Pendant cette période la malade, quoiqu'ayant gardé son appétit, maigrit et s'anémie beaucoup.

Un séro-diagnostic au T.AB. et au mélitocoque a été négatif.

A l'entrée la malade est très amaigrie, très anémique, elle présente un faciès d'infectée. Elle se plaint actuellement de douleurs vagues aux membres inférieurs. Hier elle a éprouvé à nouveau une violente douleur lombaire droite, dont elle précise bien le siège, et qui a disparu spontanément après une dizaine de minutes. Elle n'a fait ni frissons, ni élévation thermique à la suite de cet accident.

L'examen montre :

— *Cœur* : un peu éréthique ; les bruits sont normaux, aucun souffle n'est perçu, la tension artérielle est à 8-4,5, le pouls est à 102.

— *Poumons* : rien d'anormal.

— *Abdomen* : la paroi est tendue, le foie n'est pas perceptible, la zone de matité splénique est agrandie. On perçoit nettement le bord inférieur. Par ailleurs, à droite, on perçoit une masse donnant le contact lombaire, sans

doute le rein droit, mais la palpation des fosses lombaires est absolument indolore.

— On ne trouve pas de ganglions.

— Urines claires et d'abondance normale ; on n'y trouve pas de sucre, mais de l'albumine en petite quantité. La cytologie montre quelques rares leucocytes non altérés, quelques rares cellules de la vessie. La bactériologie montre l'absence de microbes pathogènes. Les cultures sont stériles. Une analyse chimique donne les résultats suivants :

Phosphates en P^2O^5 : 0 gr. 60 ‰, et par 24 heures, 2 gr. 60.

Calcium en CaO : 0 gr. 36 ‰, et par 24 heures, 0 g. 30.

Chlorures en Cl Na : 2 gr. 60 ‰, et par 24 heures, 10 g.

Urée : 7 g. 70 ‰, et par 24 heures, 40 g.

Le reste de l'examen est négatif, mise à part une légère hypertrophie thyroïdienne.

2 mai 1941 (Dr P. Ravault) : Devant ce tableau, on fait volontiers le diagnostic de septicémie chronique à staphylocoques en se basant sur les éléments suivants : début par des arthralgies qui ont atteint successivement plusieurs articulations, apparition de deux furoncles qui ont guéri, puis évolution d'une longue période fébrile avec, de temps en temps, des recrudescences paroxystiques qu'accompagnaient de violentes douleurs lombaires, grosse rate, dure, amaigrissement énorme avec anémie moyenne et leucocytose. L'examen de sang, en effet, donnait les résultats suivants :

Numération :

Globules rouges	2.800.000
Globules blancs.	12.000
Valeur globulaire.	0,9

Formule :

Polynucléaires neutrophiles.	59 %
Polynucléaires éosinophiles	3 %

Lymphocytes.	25 %
Grands monocytes	2 %
Myélocytes.	6 %
Métamyélocytes.	5 %

Une hématie nucléée pour 100 leucocytes

Enfin on note l'absence de signes pulmonaires, cardiaques ou rénaux ainsi que l'absence actuelle de pus dans les urines.

A noter également que deux hémocultures faites le 3 et le 8 mai sont demeurées stériles, respectivement à la date du 8 et du 15 mai.

Cutiréaction négative.

8 mai 1941 : Une ponction sternale est pratiquée par le Dr Viallier-Raynard. Le myélogramme est constitué presque uniquement par des hémocytoblastes. Il existe quelques polynucléaires neutrophiles, les éléments intermédiaires sont absents, réalisant un hiatus leucémique classique. Les éléments de la série érythroblastique sont extrêmement peu nombreux.

Myélogramme :

Hémocytoblastes.	84 %
Myéloblastes.	0,5 %
Myélocytes.	0,25 %
Polynucléaires neutrophiles.	12,75 %
Lymphocytes.	0,50 %
basophiles.	0,50 %
Erythroblastes polychromatophiles.	1 %
orthiochromatiques.	0,50 %

Médulloculture : restée stérile le 14 mai.

Hémogramme :

Polynucléaires neutrophiles.	76 %
Lymphocytes.	23 %
Myélocytes.	1 %

Pas d'hématie nucléée

En somme le myélogramme est en faveur d'une leucémie aiguë ou plutôt d'une cryptoleucémie aiguë. D'autre part l'état ne s'améliore pas, la température continue à osciller autour de 38°. On avait commencé un traitement par le 2.045, que l'on a prolongé pendant cinq jours dans la pensée qu'une infection staphylococcique était en cause. On en abandonne définitivement le diagnostic et le traitement et on adopte celui de cryptoleucémie aiguë. On va essayer les transfusions et peut-être la radiothérapie.

Examen du sang. — 14 mai 1941.

Numération :

Globules rouges	2.140.000
Globules blancs.	17.000

Formule :

Polynucléaires neutrophiles.	50 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Lymphocytes.	29 %
Monocytes.	1 %
Myélocytes.	7 %
Métamyélocytes.	11 %

Débris de cellules souches :

20 mai 1941 : Un nouveau myélogramme est pratiqué par le docteur Viallier-Raynard. Il montre presque uniquement, comme la fois précédente, des cellules très jeunes, qui sont des hémocytoblastes typiques. On trouve de très rares polynucléaires neutrophiles et les formes intermédiaires sont absentes. De même les éléments de la série rouge sont très rares et on ne trouve que quelques érythroblastes orthochromatiques; c'est un myélogramme de leucémie aiguë.

Myélogramme :

Hémocytoblastes.	97,5 %
Polynucléaires neutrophiles	2 %
Erythroblastes ortho.	0,5 %

Examen du sang. 29 mai (Dr VIALLIER-RAYNARD) :

Hémocytoblastes.	74 %
Myéloblastes.	4 %
Myélocytes.	2 %
Métamyélocytes.	2 %
Polynucléaires neutrophiles	8 %
Lymphocytes.	10 %

La maladie est devenue une leucémie vraie; les cellules souches sont apparues dans le sang.

3 juin 1941 : La malade quitte le service, emmenée par sa famille. D'ailleurs, depuis quelques jours, malgré trois transfusions de 60 cc., 40 cc., et 40 cc., pratiquées les 17, 19 et 23 mai, et un traitement intensif par l'hépatotri, l'état général décline rapidement.

La malade meurt quelques jours après sa sortie du service.

Il s'agit en somme d'une jeune malade de 16 ans 1/2 chez qui l'évolution de la maladie a duré huit mois environ. Caractérisée au début par des crises douloureuses articulaires analogues aux crises de R. A. A., mais sans douleurs ni gonflement, puis plus tard, par de violentes crises douloureuses lombaires éphémères, mais accompagnées chaque fois de clochers thermiques entre 39°5-40°, greffés sur un fond subfébrile à 38°. En même temps, il se produit un amaigrissement important, une asthénie de plus en plus grande et une anémie qui s'accroît peu à peu. L'examen ne montre qu'une rate moyennement hypertrophiée ; il n'y a pas de phénomènes nécrotiques ou hémorragiques.

Les examens de sang au début n'ont montré qu'une très légère leucocytose. Un myélogramme a pu préciser le diagnostic en montrant la prolifération dans la

moelle osseuse des cellules souches, et ce n'est que beaucoup plus tard qu'elles sont apparues dans le sang. Il s'agit donc d'une cryptoleucémie aiguë typique à évolution prolongée et à symptomatologie très anormale.

OBSERVATION II

Cryptoleucémie subaiguë

W... Jackie, 5 ans, entre au Perron, dans le service du Dr Bernheim, le 30 septembre 1936, pour anémie marquée avec température et réactions tuberculiniques positives.

Dans ses antécédents on retrouve une otite, une varicelle, une légère grippe il y a deux mois.

Il y a quatre mois, survient un épisode rhumatoïde avec température, vives douleurs spontanées à la pression des condyles fémoraux, impotence absolue mais pas de tuméfaction articulaire. Même épisode un mois et demi après, puis à nouveau un mois après. Depuis le début l'enfant a pâli peu à peu.

A l'entrée le malade présente une teinte jaunette traduisant une forte anémie; on note également une décoloration importante des muqueuses. La température oscille entre 37° le matin et 40° le soir. L'appétit est conservé.

L'examen nous montre une rate hypertrophiée. Le foie déborde les fausses côtes. Il existe des adénopathies cervicales et axillaires surtout à droite. Les ganglions sont petits, durs, et roulent sous le doigt. Le reste de l'examen est négatif, il n'y a pas de phénomènes hémorragiques.

Percutiréaction très positive.

B. W., Kahn, Meinicke négatifs.

Examen du sang :

Globules rouges	2.500.000
Valeur globulaire.....	1
Hémoglobine.	50 %

Le 7 octobre 1938 : Depuis son entrée dans le service, l'enfant est apyrétique.

Un examen de sang pratiqué par le docteur Revol donne les résultats suivants :

Globules blancs.....	2.400
----------------------	-------

Formule :

Polynucléaires neutrophiles	18 %
Lymphocytes	77 %
Monocytes.	4 %
Myéloblastes.	1 %

Myélogramme :

Hémocytoblastes.	7,5 %
Myelocytes neutrophiles.	1 %
Métamyélocytes neutrophiles	1 %
Polynucléaires neutrophiles	1,5 %
Erythroblastes basophiles.	1 %
Erythroblastes polychromatophiles.	2 %
Erythroblastes orthochromatiques.	1,5 %
Normoblastes nucléés.	1 %
Monocytes adultes	1 %
Cellules monocytaires jeunes	43 %
Lymphocytes adultes.	7,5 %
Cellules lymphocytaires jeunes	32 %

Il y a dans le sang une leucopénie importante, une grosse lymphocytose. En réalité on peut se demander, étant donné l'aspect du myélogramme si les cellules d'aspect lymphocytaire ne sont pas des cellules jeunes d'aspect un peu anormal.

Le myélogramme montre une formule caractéristique d'un état leucémique, les cellules sont, pour la plupart des cellules jeunes, difficiles à classer. Quelques-unes sont de

vrais hémocytoblastes, la plupart présentent un aspect lymphocytaire et surtout monocyttaire. Il est difficile de dire s'il s'agit de monocytes vrais ou d'hémocytoblastes plus ou moins anormaux, ou évolués. On ne peut qu'affirmer le caractère jeune de ces cellules impliquant un pronostic en conséquence. Il s'agit d'une leucémie subaiguë pouvant donner une survie de quelques mois au maximum.

21 octobre 1938. — Un nouvel examen de sang montre :
 Globules rouges. 2.450.000
 Globules blancs. 5.000
 Résistance globulaire : normale.

On fait au malade une injection de camphol par jour, en outre une transfusion est pratiquée aujourd'hui.

10 novembre 1938. — De nouveaux examens sont pratiqués par le Docteur Revol.

Examen de sang.

Numération :

Globules rouges. 2.570.000
 Globules blancs. 6.000

Formule :

Polynucléaires neutrophiles. 11 %
 Polynucléaires éosinophiles 2 %
 Polynucléaires basophiles. 1 %
 Lymphocytes. 28 %
 Monocytes. 9 %
 Lymphoblastes. 2 %
 Hémocytoblastes. 43 %
 Plasmocytes. 1 %
 Métamyélocytes neutrophiles. 3 %

Myélogramme :

Hémocytoblastes. 90,5 %
 Métamyélocytes neutrophiles. 1 %
 Polynucléaires éosinophiles. 1 %
 Erythroblastes polychromatophiles 4,5 %

Erythroblastes orthochromatiques.	2	%
Globules rouges nucléés	1	%

Les hémocytoblastes sont, dan la moelle, tout à fait caractéristiques. Dans le sang ils présentent un aspect monocytaire ou lymphocytaire qui pourrait prêter à confusion. En tout cas le diagnostic de leucémie aiguë se confirme de plus en plus.

21 novembre 1938. — Malgré les transfusions, le campolon, le fer à haute dose, l'état de l'enfant s'est plutôt aggravé. Le malade présente des accès de fièvre, la rate et le foie augmentent de volume. On commence un traitement au ventriculin.

13 décembre 1938. — Un nouvel examen de sang montre une anémie à 3.000.000, une leucocytose normale et une formule identique à la précédente.

23 décembre 1938 (Dr Bernheim) : De temps à autre l'enfant se plaint de ostéocopes dans les genoux et les avant-bras, la dernière fois aux environs du 15 décembre; élévation de température pendant quatre jours aux environs de 39°. L'état de l'enfant est stationnaire; d'aspect il n'est pas plus pâle, il mange bien. Comme thérapeutique on continue les injections d'acétylarsan, les suppositoires mercuriels et le ventriculin. A noter que la poussée fébrile, accompagnant les douleurs articulaires, a coïncidé avec l'arrêt du traitement au ventriculin. La rate paraît être plus grosse ce matin.

3 janvier 1939. — L'état de l'enfant s'est nettement aggravé depuis quelques jours, il a perdu l'appétit, le poids a plutôt baissé. Les douleurs des mains et des pieds persistent. La rate n'a pas grossi, le foie non plus. Le malade rentre chez lui, emmené par sa famille, et on apprend le décès peu après. Une formule sanguine pratiquée la veille du départ a donné les résultats suivants :

Cellules initiales.	60	%
Polynucléaires neutrophiles.	16	%
Lymphocytes.	14	%

Monocytes.	6 %
Myélocytes.	1 %
Métamyélocytes.	2 %
Hématies nucléées.	1 %

Il s'agit en somme d'un petit malade de 5 ans, qui a présenté pour tout symptôme des épisodes douloureux articulaires avec température, mais sans tuméfaction, en même temps que les réactions tuberculini-ques étaient fortement positives. Plus tard, on a constaté une splénomégalie moyenne avec hépatomégalie légère, des adénopathies discrètes cervicales et axillai-res, et une altération progressive de l'état général, avec amaigrissement, asthénie et anémie moyenne. Les premiers examens de sang ont montré seulement une anémie à 2.500.000 une leucopénie à 2.400, avec grosse lymphocytose. Le myélogramme, par contre, est for-mel. Il s'agit d'un état leucémique subaigu. Ce n'est que peu à peu que les formes jeunes sont apparues dans le sang. Il s'agit donc bien d'une leucémie subai-guë, mais à symptomatologie pauvre, atypique, ayant évolué pendant une période assez longue, sous la for-me d'une cryptoleucémie.

OBSERVATION III

Un cas de leucose aiguë aleucémique de l'adulte

(J. MALLARMÉ, H. LAVERGNE)

Il s'agit d'un homme de 62 ans, magasinier. Depuis un mois il est très fatigué, très essoufflé, très pâle. Un exa-men de sang fait avant son entrée a montré une anémie

aux environs de 2.000.000 pour laquelle un traitement au foie de veau est resté sans effet. Cet homme, malgré sa fatigue est venu à pied et il avoue qu'il continue à travailler. Son état général est certes mauvais, mais n'a rien de très alarmant. L'appétit et les fonctions digestives sont excellentes, on note seulement une asthénie très intense avec anémie marquée des téguments et des conjonctives. Il n'y a pas d'hémorragies, pas de taches purpuriques, aucune altération des muqueuses buccales ou autres. Les viscères sont normaux, il n'y a pas d'hypertrophie ni du foie ni de la rate, aucun ganglion. La température prise à domicile ne s'élève pas au-dessus de 37°5. On note aussi des douleurs osseuses diffuses auxquelles le malade ne prend pas garde car il souffre de goutte depuis 1915. On trouve en effet des déformations du gros orteil et des articulations des deux mains, et des tophi de l'oreille gauche.

Examen de sang :

Numération :

Globules rouges.	1.500.000
Globules blancs.	6.000
Valeur globulaire.	1
Hémoglobine.	42 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	26 %
Polynucléaires éosinophiles.	2 %
Lymphocytes.	72 %

Les globules sont légèrement inégaux mais malgré l'hyperchromie la lame n'a en rien l'aspect du sang birmérien. Aucun élément anormal typique de la série rouge ou de la série blanche. Aucune cellule souche.

Myélogramme :

Polynucléaires neutrophiles.	1 %
Polynucléaires éosinophiles.	1 %
Promyélocytes et paramyéloblastes.	10 %

Myéloblastes vrais.	47 %
Erythroblastes basophiles.	17 %
Erythroblastes orthochromatiques.	11 %
Lymphocytes.	9 %
Hémohistioblastes.	4 %

En somme, si rien dans la lame de sang ne permet de faire le diagnostic de leucémie aiguë ni même d'y penser, le myélogramme impose ce diagnostic au premier coup d'œil.

La malade entre neuf jours à l'hôpital pendant lesquels l'état général décline, la température s'élève à 39°; l'anémie s'accroît, puis il sort sur sa demande. On sait qu'il est mort quinze jours plus tard.

Voilà un cas de leucémie aiguë très atypique par :
L'absence de signes buccaux, d'hémorragies, de grosse rate et de ganglions ;

La température restée normale pendant presque toute l'évolution ;

Le seul signe important : une anémie intense progressive, une altération simultanée de l'état général.

Au point de vue sanguin :

Anémie intense sans signe de régénération ;

Leucopénie à 600 globules blancs ;

Aucune cellule souche.

Il s'agit d'une cryptoleucémie aiguë à forme anémique et leucopénique et à symptomatologie particulièrement fruste. Seul le myélogramme a permis le diagnostic.

OBSERVATION IV

Cryptoleucémie aiguë révélée par la ponction sternale
Formule sanguine d'anémie aplastique
et d'agranulocytose

(KAPLAN et DE LA CHEVASNERIE)

Ber... André, 22 ans, présente depuis le début de mars 1940, une fatigue modérée, un amaigrissement, une décoloration progressive et rapide de la peau et des muqueuses. Il est hospitalisé aux armées le 16 avril.

L'examen montre : une anémie très profonde, un souffle systolique à l'auscultation du cœur ; la tension artérielle est normale à 12/7.

L'examen du sang du 18 avril donne les résultats suivants :

Globules rouges.	920.000
Globules blancs.	1.560
Hémoglobine.	25 %
Valeur globulaire.	1,2

Il y a anisocytose, mais ni poïkilocytose, ni polychromatophilie. La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles.	15 %
Polynucléaires éosinophiles.	1 %
Lymphocytes.	45 %
Moyens mononucléaires.	29 %
Monocytes.	8 %
Lymphoblastes.	2 %

Deux transfusions sont pratiquées : le 21 avril 120 cc., le 24 avril 250 cc. Chaque jour on fait une injection de 2 cc. d'hépatrol ; la température se maintient entre 37° et 38°.

Le 27 avril, le malade est évacué sur l'H.O.E. 2 où on est frappé par son anémie intense contrastant avec un état général et une vigueur relativement conservés. Il

n'y a pas d'infumescence du foie, de la rate ni des ganglions. La température ne dépasse pas 37°6 ; le souffle cardiaque est interprété comme anorganique. L'examen radiologique du cœur et des poumons est négatif.

Le 29 avril, un nouvel examen de sang pratiqué donne les résultats suivants :

Globules rouges.	910.000
Globules blancs.	1.000
Hémoglobine.	35 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	39 %
Polynucléaires éosinophiles.	2 %
Grands monocytes.	3 %
Moyens mononucléaires.	8 %
Lymphocytes.	43 %
Monocytes.	4 %
Myélocytes.	1 %
Pas d'hématie granuleuse.	

On porte le diagnostic d'anémie de Biermer et on poursuit les injections d'extraits hépatiques. Evacué à l'intérieur le malade arrive à l'hôpital de Rennes le 11 mai 1941.

A l'entrée l'état est sensiblement le même : anémie très accentuée, léguments blancs verdâtres, muqueuses totalement décolorées. Néanmoins, les forces et l'état général sont relativement conservés. La température oscille entre 37 et 38°.

L'examen est complètement négatif en dehors du souffle cardiaque.

12 mai 1941. Nouvel examen de sang :

Globules rouges.	810.000
Globules blancs.	1.500
Hémoglobine.	30 %

Il n'y a pas d'anisocytose, ni de polychromatophilie.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	3 %
Polynucléaires éosinophiles.	1 %
Lymphocytes et moyens mononucléaires. . . .	96 %

Une ponction sternale pratiquée avec l'aiguille de Mallarmé montre qu'il ne s'écoule pas de suc médullaire ni spontanément, ni après aspiration, mais en catthétérissant l'aiguille on retire un petit fragment de tissu médullaire, non teinté de sang. Ce fragment étalé et coloré se révèle composé de façon absolument uniforme par une seule sorte de cellules à protoplasma bleu-gris, sans granulations et à noyau volumineux, peu dense, bourgeonnant avec de nombreux nucléoles, en somme cellule ayant tous les caractères de cellules souches. Il n'y a pas de trace d'érythrocytes, ni d'érythroblastes, ce qui explique l'absence de saignement de la moelle. Il y a très peu d'éléments de la série granuleuse, myélocytes ou polynucléaires. Dès lors le diagnostic s'impose : il s'agit d'une cryptoleucémie aiguë.

L'aspect clinique reste le même quelques jours encore, l'état relativement bon du malade, contrastant singulièrement avec la gravité de l'affection décelée par le myélogramme.

Deux transfusions sont pratiquées le 14 mai, de 300 cc., et le 20 mai de 350 cc. Brusquement, le 21 mai, l'état s'aggrave, la température s'élève à 40, un ganglion sous-maxillaire droit, de caractère inflammatoire, apparaît. Un examen de sang pratiqué à ce moment montre une anémie à 1.100.000, et une leucopénie à 600. L'étalement du sang sur une lame est impossible. Les jours suivants la température reste entre 39 et 40, l'adénopathie se développe. Un exsudat blanchâtre est noté le 24 mai sur l'amygdale gauche, il s'étend sur l'autre côté, puis au reste de la bouche, en prenant un caractère saignant et nécrotique. En même temps l'état général s'aggrave. Le tableau de la leucémie aiguë est maintenant presque complet. Le 26 mai le malade entre dans le coma et meurt

le 29 mai au matin. La phase terminale a duré à peine huit jours.

Nous sommes ici en présence d'un cas particulièrement intéressant de cryptoleucémie aiguë : Un jeune homme présente depuis un mois seulement une asthénie modérée, un amaigrissement léger, et une anémie très profonde. L'examen ne montre rien qu'un souffle cardiaque anorganique et une anémie très marquée à 920.000 avec leucopénie intense (1.560), avec une proportion de leucocytes granuleux très abaissée ; il n'y a aucun signe de régénération sanguine.

Le diagnostic d'anémie de Biermer posé au premier examen n'est pas retenu : l'affection est rare à 22 ans, la déglobulisation est rarement aussi rapide, la glosite manque totalement ; enfin il n'existe presque aucun signe de rénovation globulaire. Il faudrait parler plutôt d'anémie aplastique mais considérant la leucopénie extrême avec une très importante diminution des leucocytes granuleux on est en droit de proposer le diagnostic d'agranulocytose. Ici encore c'est le myélogramme qui vient lever tous les doutes. Cette observation montre, une nouvelle fois, l'intérêt, pour arriver au diagnostic correct d'une hémopathie de toujours confronter avec la formule sanguine l'examen de la moelle sternale.

On décèlera souvent ainsi un processus leucémique caché alors que l'anémie et les modifications de la formule sanguine blanche ne sont que des troubles secondaires masquant la véritable maladie.

OBSERVATION V

Leucoblastose aleucémique. — Cryptoleucémie aiguë

(R. BOULIN, ISCH-WALL, UHRY et CHAROUSSET)

Charles V..., 27 ans, entre à l'hôpital le 9 février 1937 pour phénomènes douloureux articulaires et musculaires datant de plusieurs semaines et s'accompagnant de fièvre.

On ne retrouve aucun antécédent notable sauf une diphtérie en 1925.

L'affection actuelle paraît avoir débuté en juillet dernier, par un épisode infectieux fébrile d'origine indéterminée, avec douleurs violentes au niveau des derniers espaces intercostaux et des masses musculaires de la cuisse gauche, en même temps la température s'élève à 40°5. Un traitement salicylé fait rapidement disparaître ces douleurs, mais des complications surviennent : angine, laryngite, conjonctivite, otite purulente gauche, et même, d'après le malade, phénomènes d'insuffisance cardiaque. On envisage même le diagnostic de fièvre typhoïde, mais les examens de laboratoire se révèlent négatifs. Le 22 août le malade sort de l'hôpital et part en convalescence.

De novembre 1936 à février 1937 se sont produites une série de crises douloureuses, musculaires, d'une durée de deux à trois jours, avec des périodes de rémission de deux à cinq jours. La température s'élève à 38-39° pendant les crises et ne descend pas au-dessous de 38. Ces douleurs intéressent les masses musculaires des membres supérieurs, des membres inférieurs, la paroi abdominale et thoracique, les articulations, les os longs des membres, surtout les tibias. Devant la persistance de ces symptômes, le malade entre à l'hôpital.

A l'entrée du malade on est frappé d'emblée par sa pâleur; les conjonctives, les lèvres sont décolorées; l'asthénie est extrême, mais il n'y a pas de dyspnée. On note en plus un amaigrissement important.

Le foie régulier, indolore, déborde de un travers de doigt, la rate, régulière, indolore, déborde de trois travers de doigt. La langue est saburrale mais humide.

On trouve seulement quelques ganglions petits, mous, indolores, dans l'aîne. Les articulations, dont se plaint le malade, sont mobilisables et non douloureuses.

Les muscles des membres sont atrophiés mais indolores. A noter cependant une petite douleur à la face interne du tibia droit.

La température oscille entre 37 et 38°.

Une hémoculture pratiquée est négative.

Le reste de l'examen est négatif : le cœur et les poumons sont normaux, il n'y a pas de lésions buccales, ni de gingivorragies.

Un examen de sang, pratiqué le 11 février, donne les résultats suivants :

Globules rouges.	1.966.000
Globules blancs.	4.500
Valeur globulaire.	1
Hémoglobine.	40 %

Formule leucocytaire :

Granulocytes neutrophiles.	22 %
Moyens mononucléaires.	34 %
Grands mononucléaires.	14 %
Lymphocytes.	20 %
Myélocytes.	10 %
Normoblastes.	4 %

B.W. négatif.

Urée sanguine : 0,45 p. 1.000.

Deux transfusions sont pratiquées : le 16 février de 30 cc., et le 25 février 300 cc. A partir de cette date, installation rapide d'un syndrome de Mickulicz caractérisé

par une tuméfaction dure et indolente des glandes parotides sous-maxillaires, sub-linguales et lacrymales. En même temps sécheresse progressive de la bouche. On pratique immédiatement la radiothérapie sur la rate et les glandes tuméfiées.

Le 5 avril la splénomégalie et les glandes tuméfiées ont presque totalement disparu mais on assiste à l'apparition de multiples tuméfactions cutanées, dures, indolentes, mobiles sous la peau, recouvertes d'un épiderme violacé et de dimensions variant de celles d'un petit pois à celles d'une noisette. Le 10 avril on assiste de même à l'apparition au niveau des régions temporales de deux tumeurs symétriques analogues aux autres tumeurs cutanées mais grosses comme le poing.

Le 24 avril l'état est stationnaire, plutôt amélioré, le malade a repris trois kilogs ; la température est tantôt normale, tantôt surélevée. Le syndrome de Mickulicz a disparu. Les tumeurs cutanées et temporales persistent. Des radiographies multiples du squelette n'ont rien montré d'anormal. Les examens de sang pratiqués montrent :

- Une anémie grave avec valeur globulaire normale ou un peu abaissée ;
- Une réaction normoblastique discrète ou passagère ;
- Une leucopénie progressive avec mononucléose et myélocytose discrètes.

Myélogramme.

Les étalements montrent une densité cellulaire considérable, spécifique de la végétation leucémique. On trouve une seule catégorie d'éléments, tous semblables, qui paraissent être placés très haut dans la lignée sanguine, entre l'hémohistioblaste et l'hémocytoblaste. Ce sont d'assez grandes cellules à protoplasma étendu, à noyau central ou un peu excentrique, dont la chromatine réticulée laisse apercevoir un ou plusieurs nucléoles. Le protoplasma est nettement, mais non uniformément basophile. Il ne contient aucune granulation.

Splénogramme.

Il met en évidence les mêmes cellules mais accompagnées de nombreux plasmocytes que l'on ne sait comment interpréter exactement.

Des ponctions du foie et des tumeurs cutanées montrent les mêmes cellules caractéristiques déjà trouvées dans les centres.

Le 24 mai, le malade est encore dans le service et paraît aller mieux; son poids s'est relevé de 3 kilogs; le syndrome de Mickulicz et la splénomégalie ont disparu. La température est tombée et ne reparait que de temps en temps.

Il s'agit ici d'un cas très curieux quoique indiscutable de cryptoleucémie aiguë, remarquable à beaucoup de titres :

- Par son invasion très lente (sept mois) marquée par des phénomènes infectieux, très bizarres : douleurs osseuses et articulaires que l'on prend pour un rhumatisme, température avec splénomégalie, que l'on prend pour une fièvre typhoïde, phénomènes d'insuffisance cardiaque ;
- Son évolution particulièrement longue. Entré à l'hôpital le 9 février, le malade y est encore le 24 mai et son état s'est plutôt amélioré, malgré l'apparition des tumeurs cutanées et temporales. Peut-être faut-il voir là un effet des transfusions sanguines pratiquées ;
- L'apparition à un certain moment d'un syndrome de Mickulicz qui ne fait habituellement pas partie du tableau clinique de la leucémie aiguë ;
- La présence de multiples tumeurs, cutanées, véritables leucoblastomes, enfin des tumeurs tem-

porales, tout à fait analogues au chlorome, s'en distinguant seulement par leur siège sous-cutané et non sous-périosté, et leur couleur violacée au lieu d'être verdâtre.

OBSERVATION VI

Leucose aiguë à évolution prolongée Importance des manifestations intestinales et articulaires

(J. MILHIT, J. FOUQUET, J. DELORT)

L'enfant L... Georges, 10 ans, entre à l'hôpital Bretonneau le 10 février 1938 ; il n'a aucun antécédent notable. Jusque-là bien portant il présente depuis quatre mois des troubles intestinaux avec quatre à cinq selles diarrhéiques par jour. En même temps l'état général s'est progressivement altéré, à plusieurs reprises de la fièvre a été constatée.

Examen le 10 février 1938. On est frappé de la pâleur et de la grande fatigue de cet enfant.

La température est à 39°, la tension artérielle basse.

L'examen est complètement négatif.

Il n'y a pas d'adénopathie ni de splénomégalie.

Hémoculture et sérodiagnostic à l'Eberth sont négatifs.

Dans les selles, ni kystes, ni amibes, ni parasites.

Un examen de sang pratiqué donne les résultats suivants :

Globules rouges.	3.700.000
Globules blancs.	4.700
Hémoglobine.	70 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	19 %
Polynucléaires éosinophiles.	7 %

Lymphocytes.	15 %
Moyens mononucléaires.	55 %
Grands mononucléaires.	4 %

Il n'y a pas de cellules anormales ni d'hématies nucléées.

Le 17, la diarrhée persiste, la température est tombée et l'enfant quitte l'hôpital, mais il y est ramené le lendemain, car dans la nuit, brutalement, il a été pris de très violentes douleurs dans la hanche droite. La température atteint 39°. La hanche est très douloureuse et ne peut être mobilisée. Un traitement salicylé est commencé : en quatre jours tout est rentré dans l'ordre, sauf la diarrhée qui persiste. Mais ces manifestations articulaires se reproduisent aux coudes, aux poignets, aux épaules, au genou, puis à la hanche avec toujours les mêmes caractères : début brutal, tuméfaction, rougeur (véritable arthrite aiguë), température oscillante entre 38° et 39°, durée éphémère, et rien d'anormal sur les radiographies. Cependant l'état général s'aggrave, la pâleur s'accroît, mais tous les examens pratiqués s'avèrent négatifs : hémoculture, sérodiagnostic et même intradermoréaction à la mélitine.

Les examens de sang montrent que l'anémie progresse rapidement ; le pourcentage des polynucléaires diminue progressivement, tandis que le nombre des mononucléaires augmente.

Le 8 mars :

Globules rouges.	2.910.000
Globules blancs.	6.000
Hémoglobine.	65 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	8 %
Polynucléaires éosinophiles.	3 %
Lymphocytes.	17 %
Moyens mononucléaires.	70 %
Grands mononucléaires.	2 %

Pas de cellules anormales.

Le 20 mars on constate une splénomégalie moyenne et quelques petits ganglions durs roulant sous le doigt sont perçus dans les aines.

Myélogramme.

Pratiqué le 20 mars, montre sur la lame la présence à peu près exclusive de cellules souches à noyau volumineux, bourré de nucléoles clairs et entouré d'une mince couronne de protoplasma très franchement basophile.

Malgré trois transfusions, l'anémie s'accroît ainsi que la leucopénie.

Nouvel examen de sang le 31 mars qui montre :

Globules rouges.	1.910.000
Globules blancs.	2.500
Hémoglobine.	50 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	8 %
Lymphocytes.	14 %
Moyens mononucléaires.	70 %
Grands mononucléaires.	5 %
Monoblastes.	3 %

Trois hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Le 3 avril :

Numération :

Globules rouges.	1.280.000
Globules blancs.	900
Hémoglobine.	25 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	15 %
Lymphocytes.	18 %
Grands mononucléaires.	8 %
Moyens mononucléaires.	55 %
Monoblastes.	4 %

1 hématie nucléée pour 100 leucocytes.

La mort survient le 5 avril, l'autopsie n'a pu être pratiquée.

Il s'agit en somme d'une cryptoleucémie aiguë qui s'est manifestée pendant la plus grande partie de son évolution par un état infectieux avec fièvre ondulante et diarrhée, puis par des arthrites inflammatoires multiples, véritables arthrites aiguës. L'hypertrophie splénique et ganglionnaire d'ailleurs très tardive, presque terminale, est restée très discrète, quant au syndrome sanguin il ne comporta jusqu'à la mort que de l'anémie, de la leucopénie avec granolucytopénie progressive. Cette leucémie s'est déroulée sans hémorragie, sans troubles de la crase sanguine, sans syndrome buccopharyngé, sans adénopathie notable et même jusqu'à une phase assez avancée, sans splénomégalie.

OBSERVATION VII

*Leucose aiguë aleucémique à symptomatologie
pseudo-rhumatismale*

*Modifications radiologiques du squelette
Insuffisance cardiaque terminale*

(DEBRÉ, LAMY, SOULIÉ, GABRIEL)

L'enfant B..., 7 ans, jusque-là bien portant, sans autre antécédent qu'une varicelle bénigne, commence brusquement le 30 mars 1935 à se plaindre de douleurs vives localisées à l'épaule, à la hanche et au genou du côté gauche. La fièvre qui accompagne ces douleurs, la pâleur de l'enfant et la constatation d'un souffle systolique font porter à ce moment le diagnostic de R.A.A. et prescrire un traitement salicylé. En dépit de cette thérapeutique, la maladie poursuit sa marche et, le 15 avril, survient une épistaxis assez abondante.

A l'examen on constate une augmentation importante

du volume du foie et de la rate et on pense à une leucémie aiguë, cependant un examen de sang montre :

Globules rouges.	2.400.000
Globules blancs.	7.000
Hémoglobine.	75 %
Valeur globulaire.	1,5

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	64 %
Polynucléaires éosinophiles.	1 %
Grands mononucléaires.	2 %
Moyens mononucléaires.	5 %
Lymphocytes.	20 %

Les autres examens ne montrent rien d'important. L'état reste stationnaire pendant quelques semaines et les douleurs persistent. Elles s'exaspèrent au cours de certains paroxysmes qu'accompagne la poussée thermique. L'anémie se maintient et une transfusion n'a pas de résultats définitifs. Un examen de sang fait le 23 mai donne les résultats suivants :

Globules rouges.	3.200.000
Globules blancs.	5.000
Hémoglobine.	65 %
Valeur globulaire.	1

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	52 %
Grands mononucléaires.	1 %
Moyens mononucléaires.	40 %
Lymphocytes.	6 %
Cellules de Türck.	1 %

L'enfant nous est amené à l'hôpital Hérold, le 28 mai. On note un léger suintement hémorragique des gencives et de la muqueuse nasale. Il n'existe ni pétéchie, ni ecchymoses. La pâleur est extrême. La rate est volumineuse et dure ; le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt. Les ganglions sont augmentés de volume. L'enfant ressent des douleurs violentes dans les

deux poignets, la face dorsale du pied gauche, l'extrémité inférieure de la cuisse droite et la région occipitale. Les douleurs sont spontanées mais exagérées par la pression. Il n'y a pas de tuméfaction, pas de rougeur, pas d'élévation de la température locale. La tension artérielle est de 10/5 ; le pouls est à 130, la température à 37,8 ; enfin on note souffle systolique du type dit « anémique ».

Examen de sang, 1^{er} juin 1935 :

Numération :

Globules rouges.	2.105.000
Globules blancs.	5.500
Hémoglobine.	40 %
Valeur globulaire.	0,9

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	53 %
Grands mononucléaires.	5 %
Moyens mononucléaires.	35 %
Lymphocytes.	2 %
Myélocytes et métamyélocytes.	5 %

Un *myélogramme* pratiqué le 7 juin 1935 confirme le diagnostic de leucémie aiguë aleucémique, en nous montrant la présence presque exclusive d'éléments mononucléés d'un type particulier: un noyau volumineux et pourvu de nucléoles clairs, une mince couronne de protoplasma fortement basophile, permettaient d'identifier ces éléments comme des cellules jeunes, indifférenciées des leucoblastes.

Formule :

Leucoblastes.	95 %
Polynucléaires neutrophiles.	2 %
Erythroblastes.	3 %

Au cours des semaines suivantes l'état de l'enfant ne subit pas de modification, la température reste élevée et irrégulière, les douleurs osseuses persistent, mais clini-

quement, on ne constate aucune modification. Par contre, les radiographies (le 3 mai 1935) deux mois après le début de la maladie, montrent un état ouaté, flou (pagétoïde) des os plats. A la période terminale, apparaissent, dans le tissu spongieux des tibias, le long du cartilage juxta-épiphysaire supérieur et dans le canal médullaire, des zones ovalaires de raréfaction osseuse, sans contours précis, sans dislocation des travées osseuses et sans altération propre du tissu osseux.

Le 9 août on constate des signes d'insuffisance cardiaque avec dilatation du cœur. Le malade meurt le 20 août 1936.

En somme, il s'agit d'un jeune malade de 7 ans, sans antécédents, qui présente brusquement des épisodes articulaires et un souffle cardiaque qui font porter le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu et instituer un traitement salicylé. Son insuccès et une épistaxis abondante décident de l'entrée du malade à l'hôpital où la constatation d'une grosse rate et d'un gros foie font penser à une hémopathie, mais l'examen de sang montre une anémie moyenne et une légère leucopénie; tout ira d'ailleurs en s'accroissant. Les douleurs articulaires persistent, l'anémie s'accroît, on note des adénopathies. Un myélogramme pratiqué montre une leucoblastose typique. Mais ce qui est particulier, c'est que, dans le cas présent, les radiographies du squelette montrent un état flou, pagétoïde des os plats, et une décalcification nette des zones juxta-épiphysaires des os longs.

OBSEKVATION VIII

*Leucose aiguë aleucémique
... simulant un érythème noueux
et terminée par une gangrène de la verge*

(KOURLISKY, BEAUVY, ANGLADE)

R. I., âgé de 63 ans, vient consulter le 7 octobre 1936 pour un état qu'il qualifie de rhumatismal ; l'affection a en réalité, débuté en juin par l'apparition brusque d'un zona lombo-abdominal droit, qui a évolué jusque fin juin sans température apparente. Le 5 juillet R. I. rhumatisant ancien, part effectuer sa cure annuelle à Nérès. Le 5 août à la fin de la cure apparaissent brutalement des douleurs au niveau du gros orteil droit, qui se tuméfie et rougit comme pour un accès de goutte, le coup de pied gauche, puis la jambe enflent à leur tour, tandis que quelques taches rosées y apparaissent. Se croyant encore atteint de rhumatisme, le malade s'alite pendant six semaines, sans même consulter ni prendre sa température et ingérant quotidiennement des antirhumatismaux : aspirine, antipyrine, atophan, à forte dose (1 gr. 50 par jour).

Le 15 septembre, le malade rentre à Paris, pâle, fatigué ; les douleurs des jambes sont atténuées, mais les éléments éruptifs persistent ; il vient consulter le 7 octobre.

L'examen le montre pâle, de teint gris terne. Sur les jambes, au devant du tibia on trouve des éléments typiques d'érythème noueux mais à des stades différents d'évolution. Les genoux sont gros, hyarthrosiques, les culs-de-sac synoviaux sont distendus des deux côtés. L'examen général montre seulement un ganglion angulo-maxillaire droit, ferme et dur apparu il y a trois semaines environ ; par ailleurs, on ne trouve rien d'anormal.

Vu le passé du malade, scrofuleux ancien, suspect d'hé-rédo-syphilis, on fait le diagnostic d'un réveil actuel de tuberculose sur une scrofulo-tuberculose ancienne; et ne sachant comment interpréter les éléments éruptifs de la peau on les identifie provisoirement aux sarcoïdes dissé-minés de Darier, rien dans cette éruption ne rappelant les éléments d'une intoxication médicamenteuse. Mais :

— des radiographies pulmonaires se sont montrées tout à fait analogues aux radiographies anciennes, sans aucune lésion parenchymateuse, ni aucun épaississe-ment flou et diffus de la trame comme il se manifeste dans les tuberculoses incipientes ;

— par contre, à notre grande surprise, la cuti-réaction tuberculinique se révèle extraordinairement violente, né-crotique en son centre, entourée d'une auréole rouge, dif-fuse, de la largeur d'une main. Elle vient authentifier le diagnostic de tuberculose ;

— un *examen de sang* pratiqué nous donne les résul-tats suivants :

Globules rouges.	3.650.000
Globules blancs.	3.350
Hémoglobine.	0,62
Valeur globulaire.	0,85

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	14,8 %
Mononucléaires moyens et grands.	75,2 %
Lymphocytes.	10 %

Il existe donc une anémie hypochrome de moyenne in-tensité et une leucopénie franche avec une très forte mo-nocytose ; le tout cadrant fort mal avec le diagnostic de tuberculose et surtout de tuberculose subaiguë, qui reste pourtant la seule hypothèse possible.

Du 7 octobre au 7 novembre, le malade reste en obser-vation et on commence un traitement d'attente au glyco-nate de calcium. Durant cette période la courbe thermi-que prend une allure ondulante sans descendre au-des-

sous de 38°; la vitesse de sédimentation sanguine est très grande, et tous les examens faits pour confirmer une tuberculose possible se révèlent négatifs (inoculation de sang, des urines, réaction de déviation du complément avec l'antigène à l'œuf de Besredka). Une ponction sternale proposée au malade est refusée.

Le 10 novembre le malade revient alarmé par deux constatations : apparition sur le mollet gauche et la face antéro-interne de la jambe gauche, d'une nouvelle série de nodosités de la grosseur d'une noisette, dures, indolores, mobiles sur les plans profonds et d'une couleur rouge-vineux ; et, par ailleurs, apparition sur la face dorsale du prépuce d'une petite ulcération en « coup d'ongle » superficielle. Les bords sont violet foncé, le fond rouge, la base indurée ; elle laisse sourdre un liquide séropurulent, jaunâtre, d'odeur désagréable. Le prépuce est œdématié, une balanite érosive irrite le gland. Il n'y a pas de réaction ganglionnaire ; les frottis montrent la présence d'un diplocoque gram négatif et quelques rares cocci gram positif ; les jours suivants la nécrose s'étend et réalise une véritable hémi-section du prépuce aux dépens de sa moitié dorsale. La fétidité s'accroît. Dès lors, le diagnostic semble fixé et l'idée d'une leucémie s'impose par l'apparition de ce phénomène nécrotique.

Le 23 novembre, un nouvel examen de sang nous montre :

Globules rouges.	2.900.000
Globules blancs.	8.800
Hémoglobine.	0,5
Valeur globulaire.	0,86

Formule leucocytaire :

Eléments mononucléés.	96 %
Polynucléaires.	1 %
Cellules de Türck.	3 %

Quelques rares normoblastes.

Mais les éléments qualifiés de mononucléés ne sont pas en proportion de 9 sur 10 des mononucléaires et se rapprochent des cellules souches embryonnaires : noyau volumineux, bilobé dans 11 % des cas, ou monolobé dans 89 % des cas, clair, vacuolaire dans 99 % des cas. Le protoplasma est très réduit, basophile et granuleux. Dès lors tous les phénomènes et en particulier le caractère nécrotique de la cuti-réaction s'expliquent.

L'évolution ensuite se précipite ; un souffle systolique discret de la pointe apparaît, sans irradiation ; le sphacèle progresse lentement sur la face dorsale de la verge. Aucun autre phénomène nécrotique n'apparaît. Le 29 novembre, malgré une transfusion faite trois jours auparavant l'état général est mauvais, l'adénopathie angulo-maxillaire droite augmente. Le 4 décembre la fatigue est extrême, le malade devient somnolent, la température monte en flèche à 40° ; le coma se complète peu à peu, le malade s'éteint à 16 heures.

Cette observation peut se résumer de la façon suivante : un homme de 63 ans, qui avait été atteint dans l'enfance de scrofulo-tuberculose sur un terrain vraisemblablement hérédosyphilitique, souffrant de temps à autre d'infections respiratoires périodiques, liées à un état de sclérose broncho-pulmonaire discrète, présente, à la suite d'un surmenage prononcé durant 2 ans, un zona lombo-abdominal, puis un état d'amaigrissement avec température, douleurs rhumatoïdes et gonflement des chevilles. Bientôt apparaît une éruption absolument identique à l'érythème noueux au devant des tibias des deux côtés, et un ganglion cervical angulo-maxillaire, ferme, volumineux, unique. Cet état se prolonge durant trois mois. La cuti-réaction est extrêmement forte, nécrotique et très

inflammatoire ; la formule sanguine montre une leucopénie avec mononucléose..

Toutes les tentatives faites pour démontrer la tuberculose : radiographies, inoculation du sang échouent. Le diagnostic se précise dans le sens d'une affection sanguine mais le malade refuse la ponction sternale et la biopsie du ganglion. Au même moment, apparaissent dans le sang les cellules souches caractéristiques sans que le taux des leucocytes ait dépassé 8.000. Le sphacèle de la verge devait être le seul phénomène nécrotique observé avec celui qui s'était produit au lieu de l'inoculation tuberculinique et qui avait fait faussement conclure à une cuti-réaction positive.

La mort survient quinze jours après le début du sphacèle. Le malade s'était adonné depuis des années à une véritable toxicomanie pharmaceutique, ingurgitant les drogues les plus hétéroclites et notamment des anti-rhumatismaux du type atophan, pyramidon et des somnifères divers.

Il faut souligner dans cette observation :

— L'existence de leucémies simulant parfaitement l'érythème noueux.

— La constatation de phénomènes nécrotiques très anormaux :

au niveau de la verge,

au niveau de l'inoculation tuberculinique.

— L'évolution prolongée de cette crypto-leucémie et l'importance des phénomènes rhumatoïdes.

— Le rôle probable, ou tout au moins possible, de l'intoxication médicamenteuse dans l'étiologie de cette affection.

- La formule sanguine avec ses quatre caractères:
Anémie hypochrome,
Leucopénie.
Hypogranulocytose,
Mononucléose.

OBSERVATION IX

Leucémie avec chlorome. Leucopénie et agranulocytose

(PAISSEAU, FERROIR, GAUTIER)

L'enfant D., René, 10 ans, jusque là très bien portant et sans aucun antécédent notable, présente à la fin d'octobre 1936 un état fébrile accompagné de vives douleurs articulaires irradiées dans les membres ; ces douleurs paraissent s'amender par le traitement salicylé. Mais, revu plusieurs semaines après, l'enfant présente alors une anémie rapidement progressive avec température irrégulière mais modérée. En décembre apparaissent des tuméfactions juxta-articulaires et diaphysaires au coude gauche notamment. Ces tuméfactions régressent rapidement, laissant seulement une petite tumeur discrète, indolore. La pâleur de l'enfant est extrême. On constate, en outre, une tumeur sus-orbitaire qui vient de se produire ; on pense à une leucémie avec chlorome et on hospitalise le malade le 18 décembre.

L'examen nous montre alors :

- Une anémie très marquée avec décoloration de la peau et des muqueuses.
- Une rate hypertrophiée qui déborde de deux travers de doigt.
- Un foie également hypertrophié.
- Des ganglions sous-maxillaires, inguinaux et axillaires mobiles, peu volumineux, durs et indolores,

— Au coude gauche une tuméfaction dure qui semble faire corps avec la face postérieure et interne de la tête du cubitus.

— Au niveau de la queue du sourcil gauche, une tuméfaction du volume de la moitié d'une noix sensible à la pression, dure, et faisant corps avec l'os.

— Une petite tumeur identique vers le tiers moyen de l'humérus gauche.

La température est à 38°, le pouls à 120. On ne trouve rien d'anormal du côté du cœur et des poumons.

— Une radiographie du coude gauche montre seulement un éclaircissement notable de la palette humérale et de l'olécrane. Des radiographies du crâne sous diverses incidences n'ont pas mis en évidence de tumeur orbitaire.

— Un examen du fond d'œil montre des hémorragies disséminées du côté gauche.

— Un examen de sang le 18 décembre donne les résultats suivants :

Globules rouges.	1.310.000
Globules blancs.	1.400
Hémoglobine.	27 %
Valeur globulaire.	1,03

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	16 %
Grands mononucléaires.	5 %
Moyens mononucléaires.	73 %
Formes de transition.	6 %

On constate, en outre, de l'anisocytose et de la polychromatophilie.

En somme c'est une formule du type pernicleux aplastique.

48 heures après, un nouvel examen montre une nouvelle diminution des globules blancs (1.000) avec apparition de cellules-souches : 16 %. Devant cette discordance entre le tableau clinique et l'hématologie qui aurait pu correspondre à une aleucie on a recours à la ponction

sternale. Celle-ci, loin de montrer la raréfaction des éléments que l'on observe dans l'agranulocytose et l'aleucie montre une très grande quantité d'éléments qui semblent être des cellules-souches et quelques-uns des leucoblastes certains. En outre, il y a quelques figures de mitoses plaidant en faveur d'une leucémie.

Malgré une transfusion l'état général continue de s'aggraver; la température s'élève entre 39° et 40°, des épistaxis surviennent le 23 décembre. Malgré la leucopénie et l'agranulocytose on décide de tenter la radiothérapie. Six séances amènent une rémission passagère. Entre temps un nouvel examen de sang a montré l'apparition de cellules souches indiscutables dans le sang.

Globules rouges.	1.660.000
Globules blancs.	5.000
Hémoglobine.	45 %
Valeur globulaire.	1,6

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	4 %
Grands mononucléaires.	4 %
Moyens mononucléaires.	30 %
Lymphocytes.	6 %
Cellules souches.	51 %
Éléments mononucléaires à protoplasme très basophile.	5 %

Un gros œdème de la paupière apparaît, puis la tumeur du coude gauche augmente de volume, en même temps qu'apparaissent des ganglions épitrochléens. Un syndrome d'insuffisance ventriculaire gauche s'installe avec galop et souffle systolique. La température décrit de grandes oscillations et la mort survient le 6 février.

L'examen histologique des organes et de la tumeur est tout à fait confirmatif et montre leur infiltration par les cellules souches.

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue :

- Par sa symptomatologie pseudo-rhumatismale,
- Les tumeurs osseuses qui l'ont accompagnée,
- La leucopénie.

Il resterait à expliquer la discordance hémomédullaire et pourquoi les cellules souches qui infiltraient la moelle osseuse et les viscères ne sont passées que tardivement dans le sang. Il semble toutefois que d'après l'évolution amorcée cette leucémie ne serait pas restée leucopénique jusqu'au bout, sans la radiothérapie. Celle-ci, en effet, a transformé le tableau hématologique; en même temps qu'elle réduisait le volume de la rate elle a abaissé considérablement le nombre des cellules souches, et a déterminé une réaction myéloïde et le retour des polynucléaires à un chiffre normal.

CHAPITRE IV

SYMPTOMATOLOGIE

Nous savons qu'au point de vue histo-pathologique et clinique les cryptoleucémies aiguës se révèlent identiques aux leucémies aiguës, se distinguent de ces dernières par l'absence des modifications sanguines particulières à ces affections. Nous n'étudierons donc que très succinctement la symptomatologie clinique des leucoblastoses aleucémiques, nous réservant de nous étendre beaucoup plus longuement sur les modifications possibles de la formule sanguine et surtout sur les ressources diagnostiques que nous offrent actuellement les techniques perfectionnées de laboratoire et d'expérimentation.

Dans sa forme typique, la cryptoleucémie aiguë, comme la leucémie aiguë, est caractérisée par :

- Des signes infectieux,
- De signes bucco-pharyngés,
- Un syndrome hémorragique,
- Des signes de réaction des organes hématopoïétiques.

A. — Le début.

Le début en est extrêmement variable. Parfois lent, insidieux marqué surtout par de l'asthénie, de la pâleur, une faiblesse croissante inexplicable, il est le plus souvent extrêmement brutal, l'affection revêtant d'emblée une allure grave et dramatique.

Il peut alors s'annoncer par :

— une angine très fréquemment précédée de céphalées, de frissons, et une élévation thermique brutale autour de 40° ;

— une hémorragie abondante (épistaxis, gingivorragies) ;

— un ensemble de signes infectieux plus banaux (douleurs osseuses ou articulaires).

B. — La période d'état.

1° SIGNES GÉNÉRAUX

A la période d'état l'affection revêt à s'y méprendre l'allure d'une maladie infectieuse grave. Le malade est abattu, prostré, parfois même plongé dans un véritable tuphos, gardant toutefois sa lucidité. La peau et les muqueuses sont d'une pâleur très grande, analogue à celle que l'on voit souvent au cours des angines diphtériques malignes ou de certaines septicémies. Cette pâleur attire d'emblée l'attention.

On peut noter parfois des vomissements et des œdèmes.

Quant à la température elle est le plus souvent élevée, parfois se maintenant en plateau autour de 40°, d'autres fois dessinant une courbe à grandes oscillations avec rémission matinale. Dans certains cas plus rares, cette courbe se déroule en vagues fébriles d'une durée plus ou moins longue ; la température revient ensuite pour quelques jours autour de la normale puis remonte pour une nouvelle poussée.

Le pouls est toujours en concordance avec la température.

Les urines contiennent généralement de l'albumine et sont anormalement riches en urates et en urée, ce qui s'explique par l'alimentation réduite du malade.

2° SIGNES BUCCO-PHARYNGÉS

Tous les symptômes précédents ne révèlent qu'une atteinte infectieuse profonde de l'état général, les signes bucco-pharyngés au contraire, sont tout à fait caractéristiques et comme ils existent dans la majorité des cas (66 % d'après Boudet, 90 % d'après d'autres auteurs plus récents), ils permettront souvent à eux seuls, sinon d'affirmer le diagnostic, tout au moins de le soupçonner fortement.

L'haleine est fétide, la langue fuligineuse. Dès l'ouverture de la bouche on est frappé de la gravité de la stomatite. Les gencives sont augmentées de volume, elles s'entourent bientôt d'un liséré sphacélique, et se couvrent d'une sanie brunâtre. A un degré de plus, on note de véritables ulcérations recouvertes d'un exsudat purulent, noirâtre ; de même au niveau des amyg-

dales, très grosses, œdématisées, s'installent des ulcérations recouvertes de fausses membranes grisâtres, tout à fait analogues à celles que l'on observe dans la diphtérie maligne. Enfin, ces ulcérations peuvent s'étendre et atteindre le voile, les piliers et même les voies aériennes supérieures, occasionnant une dyspnée et une dysphagie importante qui gênent la mastication et la déglutition.

Il faut souligner ici le caractère nécrotique gangréneux et surtout hémorragique de ces lésions qui saignent au moindre contact et peuvent même être le point de départ d'hémorragies importantes.

3° SYNDROME HÉMORRAGIQUE

Outre ces hémorragies buccales, les hémorragies les plus diverses ont été observées, telles que : épistaxis, hématomèses, hématuries, métrorragies, purpura, hémorragies méningées, cérébrales, rétiniennes, occasionnant une cécité brusque. Souvent ce ne sont là que des accidents banaux qui viennent troubler l'évolution de la maladie, mais souvent aussi ce sont des phénomènes révélateurs.

Ce syndrome hémorragique correspond en général à des modifications de la coagulation du sang : le temps de coagulation et le temps de saignement sont allongés, le signe du lacet est en général nettement positif. Ces modifications d'ailleurs ne sont pas constantes et ne sont nullement en rapport avec la gravité de l'affection.

4° SIGNES DE RÉACTION DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES

— La rate est hypertrophiée, mais d'une façon modérée, et il est tout à fait exceptionnel de la trouver aussi grosse que dans les leucémies myéloïdes, elle est plutôt comparable à la splénomégalie de la fièvre typhoïde. De toute façon cette hypertrophie n'est pas évidente, il faut la rechercher soigneusement.

— Le foie est également un peu augmenté de volume. Comme la rate, il est sensible à la pression.

— Les ganglions, quoique beaucoup moins gros que dans les leucémies lymphoïdes, sont hypertrophiés d'une façon diffuse et généralisée. Ils sont durs, mobiles, sans adhérences, sans périadénite. Les plus atteints sont généralement les ganglions cervicaux, mais on en trouve dans tous les autres territoires : aisselles, aines, et même médiastin.

— L'atteinte de la moelle osseuse n'a qu'une symptomatologie très fruste et se traduit seulement et d'une façon très inconstante par des douleurs ostéocopes, sternales ou costales.

Enfin, il existe toute une série de symptômes, beaucoup plus rares, traduisant une réaction leucémique des différents viscères : les poumons et la plèvre traduisent leur réaction par de la dyspnée, des hémoptysies, des râles épars superficiels, et surtout un épanchement pleural bilatéral peu abondant, hémorragique et contenant des cellules souches caractéristiques. L'infiltration des reins est cause d'albuminurie, d'hématurie, macroscopique ou microscopique, et dans les urines on trouve en abondance de l'acide urique, dû à

la destruction d'un grand nombre d'éléments nucléaires. Le myocarde lui-même peut subir l'envahissement leucémique : il en résulte de la tachycardie et de la dyspnée.

Enfin, exceptionnellement, dans la cryptoleucémie aiguë, on observe des manifestations cutanées.

5° FORMULE SANGUINE

Si la clinique nous montre une similitude presque parfaite entre leucémie aiguë et cryptoleucémie aiguë, il n'en est plus de même pour les examens dits de laboratoire. La numération globulaire et la formule sanguine ne nous permettent pas, nous l'avons déjà affirmé, de poser le diagnostic de leucémie, mais cela ne veut pas dire que l'examen de sang ne nous révèle aucune anomalie. Qu'allons-nous donc trouver ? Il suffit pour le voir de nous reporter aux observations que nous avons relatées dans ce travail et à toutes celles qui ont été déjà publiées sous différents noms (leucose aiguë aleucémique, leucoblastose, leucoblastomose aiguë, enfin cryptoleucémie aiguë). Nous étudierons successivement les modifications observées portant :

- a) sur le nombre et l'aspect des hématies ;
- b) sur le nombre des globules blancs et la formule leucocytaire.

a) *Modifications portant sur la série rouge* : La plus fréquemment observée est, sans conteste, l'anémie. Plus ou moins importante selon les cas, c'est souvent un des signes révélateurs de l'affection, un des symptômes qui oblige le malade à consulter. Les observa-

tions que nous relatons nous le montrent bien (observations I, II, III, IV, V et VII). S'il est rare, comme le disent Milhit et Lamy dans leur article sur les anémies pré-leucémiques, que la leucémie évolue jusqu'à la phase ultime terminale sous le masque d'une anémie, il est cependant de très nombreux cas où l'anémie est le symptôme dominant, comme dans l'observation IV, à tel point que l'on a pu parler de crypteulocémie aiguë à forme d'anémie aplastique.

On peut observer également des modifications très diverses portant sur les hématies : anisocytose, poïkylocytes, polychromatophilie ; en outre, on trouve souvent des globules rouges nucléés, des normoblastes et parfois même des mégaloblastes.

b) *Modifications portant sur la série blanche* : Classiquement on observe dans les leucémies aiguës, une augmentation considérable du nombre des globules blancs ; ce nombre atteint 100 à 200.000 en moyenne, mais on l'a vu dépasser largement un million. Dans la cryptoleucémie, de par sa définition même, il n'en est pas ainsi et on n'observe souvent qu'une leucocytose légère. Cette leucocytose d'ailleurs est très variable au cours de l'évolution de la maladie. Faible au début, elle reste parfois telle durant toute l'évolution, mais parfois aussi (observation I) elle augmente considérablement à la période terminale. « Il semble (Milhit et Lamy) que ce soit seulement à une phase tardive que la prolifération cellulaire désordonnée, développée dans la moelle et peut-être secondairement dans la rate et les ganglions, aboutisse à une invasion du sang. Cette colonisation quelquefois est lente, régulière et

chaque numération permet d'en constater les progrès. Mais parfois aussi, l'inondation du sang est si soudaine qu'elle se traduit par une élévation foudroyante du nombre de leucocytes en circulation ».

Contrairement à cette notion classique de l'hyperleucocytose des leucocytoses aiguës, c'est très souvent, au contraire, une leucopénie que l'on observe (observations II, IV, VI, VIII). Cette leucopénie que nous trouvons dans presque toutes nos observations, peut aller en s'accroissant au cours de l'évolution de la maladie réalisant parfois une véritable aleucie. Il en est ainsi dans l'observation publiée par Halbron, Lenormand et Jaïs où cette leucopénie était telle que le diagnostic porté a été tout d'abord celui d'aleucie hémorragique ; d'autres fois, au contraire, le nombre des leucocytes se relève peu à peu pour atteindre, à la période terminale, soit un chiffre subnormal, aux environs de 8.000, soit, plus souvent encore, un chiffre très élevé.

Plus fréquentes encore, sinon plus intéressantes, sont les anomalies de la formule blanche sanguine. L'une des plus importantes est l'agranulocytose ou tout au moins l'hypogranulocytose, que l'on peut noter dans la majorité de nos observations. Jaïs, dans sa thèse (*La moelle osseuse dans l'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires*) a parfaitement dissocié ces agranulocytoses périphériques qui peuvent très bien accompagner une moelle osseuse hyperplasique « leucosique », des agranulocytoses vraies. Ainsi si les leucoses réclament certainement une part des anémies de l'enfance, elles peuvent réclamer une part plus

grande encore des anciens syndromes agranulocytaires, restreignant très fortement les agranulocytoses vraies cryptogénétiques. « Cette destruction des éléments de la série myéloïde (Milhit et Lamy) explique à la fois les leucopénies agranulocytaires et les formules à prédominance monocyttaire et lymphocytaire que l'on a souvent l'occasion d'observer. »

Outre ces anomalies dans les proportions relatives des leucocytes granuleux et non granuleux, on trouve souvent sur les lames de sang des formes jeunes, non encore complètement évoluées, telles que myélocytes, métamyélocytes et promyélocytes. Quelquefois, enfin, une étude très attentive nous montre quelques éléments jeunes mais non les cellules souches nécessaires pour affirmer un diagnostic de leucémie aiguë.

DIAGNOSTIC

1° DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'ensemble des symptômes cliniques que nous venons de décrire brièvement, forme un tout assez caractéristique. En effet, l'association de signes infectieux graves, de phénomènes angineux, ulcéro-nécrotiques, de phénomènes hémorragiques, le tout accompagné d'une réaction notable des organes hématopoïétiques (rate et ganglions en particulier), évoque immédiatement à l'esprit l'idée d'un processus leucémique aigu. Le premier réflexe du clinicien est alors de faire pratiquer un examen du sang. Que montre cet examen ? Rien de bien caractéristique : une anémie toujours notable, quelques modifications des hématies (aniscytose, poïkilocytose, polychromatophilie), une leucocytose plus ou moins importante, souvent au contraire une leucopénie, une formule leucocytaire à peu près normale, c'est tout ce que l'on trouve. Il n'y a rien là de pathognomonique, rien qui puisse étayer fermement le diagnostic; aussi le clinicien averti ne se contentera pas de cet examen du sang, il fera pratiquer l'examen des autres centres hématopoïétiques, et en tout premier lieu de la moelle sternale. Un simple coup d'œil sur le myélogramme fera alors le diagnos-

tic. Dans ces cas donc, où la symptomatologie est complète et impose les examens nécessaires, le diagnostic est le plus souvent facile et des erreurs sont rarement commises.

Mais il n'en est pas toujours ainsi et cette forme à symptomatologie complète que nous avons décrite est loin d'être la plus fréquente. On n'est guère appelé à la rencontrer qu'à une phase avancée de la maladie et surtout dans les cas où l'évolution est un peu prolongée. Souvent, au contraire, l'hypertrophie spléno-ganglionnaire est très discrète et peut passer facilement inaperçue à un examen rapide; ou bien la prédominance d'un symptôme ou d'un groupe de symptômes, sur lesquels le malade insiste particulièrement, attire et retient l'attention du médecin et oriente le diagnostic vers une toute autre affection. Nous allons, dans ce chapitre, étudier rapidement les principales erreurs que l'on peut commettre :

a) DANS LES FORMES SEPTICO-HÉMORRAGIQUES. — La maladie prend d'emblée une allure dramatique extrêmement grave, avec un état général très touché, une température élevée, irrégulière, du purpura et des hémorragies multiples. Le diagnostic peut alors se poser avec :

— Le purpura infectieux hémorragique qui présente à peu près les mêmes caractères : même atteinte de l'état général, même température, mêmes hémorragies (épistaxis et gengivorragies), mêmes taches purpuriques et même splénomégalie. L'examen du sang montre une anémie peu marquée, une leucocytose dis-

crête, signes en somme assez banaux, mais surtout une polynucléose, rare, exceptionnelle même dans le processus leucémique aigu; en outre, l'hémoculture pratiquée est souvent positive et la guérison est possible parfois, tandis que le pronostic est toujours fatal dans les cryptoleucémies aiguës.

— Les septicémies hémorragiques : streptococcies, méningococcies et spirochètoses, mais ici encore l'anémie est généralement moins marquée et il y a de la polynucléose.

— L'anémie pernicieuse à évolution aiguë que nous discuterons plus loin à propos de l'examen de sang.

b) DANS LES FORMES SEPTICÉMIQUES PURES. — Il n'y a pas de phénomènes hémorragiques, peu ou pas de phénomènes bucco-pharyngés et l'examen montre seulement un état général grave, une splénomégalie légère. On pense alors à :

— la fièvre typhoïde, mais une hémoculture et le sérodiagnostic sont négatif;

— la granulie. P. Bertaux écrit : « L'erreur est presque fatale pour peu qu'il y ait de la dyspnée, des hémoptysies, des antécédents entachés de bacillose, ce qui est très fréquent. En l'absence d'un signe révélateur au cours de l'évolution, le diagnostic n'est découvert souvent qu'à l'autopsie;

— une septicémie staphylococcique. L'erreur a été commise en effet dans l'observation I, en raison des arthralgies, de l'existence de furoncles dans les anté-

cedents, de la leucocytose et il a fallu la ponction sternale pour redresser le diagnostic.

c) **DANS LES FORMES MONOSYMPTOMATIQUES.** — Au premier rang de ces formes, il nous faut ranger celles dans lesquelles les phénomènes bucco-pharyngés dominent le tableau. La confusion est alors facile avec une angine diphtérique maligne, une angine de Vincent, les différentes stomatites toxiques (mercurielles et bismuthiques), un phlegmon de l'amygdale et même le scorbut. Mais dans tous les cas, les circonstances d'apparition, l'échec de thérapeutiques habituellement efficaces (sérum antidiphtérique par exemple), la gravité souvent moindre de l'état général, l'absence de réaction des organes hématopoïétiques, l'évolution enfin, rectifieront rapidement le diagnostic un instant égaré;

— Des hémorragies isolées : épistaxis abondantes, hématoméses, moelana, hématuries, métrorragies, pourront évoquer l'idée d'une hémophilie, d'une hémogénie ou de tumeurs digestives ou génito-urinaires. Il faudra donc devant toute hémorragie qui ne fait pas sa preuve, savoir pratiquer tous les examens nécessaires.

— Les manifestations articulaires, particulièrement fréquentes dans la cryptoleucémie aiguë, font que le R.A.A. est une des affections la plus souvent mise en cause. L'état général est assez touché, la température plus ou moins élevée, le malade est pâle, asthénique, en même temps que surviennent des phénomènes ar-

ticulaires importants. Parfois uniquement douloureux (observation I), ils s'accompagnent souvent de véritables arthrites aiguës (observations V, VI et VII) tout à fait analogues à ce que l'on observe dans le R.A.A. Le diagnostic n'est souvent fait que beaucoup plus tard, sur l'échec du traitement salicylé, l'aggravation de l'état général, l'apparition, enfin, au cours de l'évolution, de phénomènes plus caractéristiques des cryptoleucémies aiguës.

— Signalons enfin les diagnostics que soulèvent des manifestations tout à fait anormales : érythème noueux (observation VIII), la pustule charbonneuse (cas de Debray, Michaux et Mlle Sainton), fièvre de Malte enfin.

d) On voit par ce trop court exposé combien il peut être difficile de dépister cliniquement une cryptoleucémie aiguë atypique. Ce diagnostic même est souvent absolument impossible, ou s'il peut être avancé, c'est seulement à titre d'hypothèse. Des examens complémentaires sont nécessaires, le premier d'entre eux étant évidemment l'examen du sang. Mais lui-même n'a rien de pathognomonique, les renseignements qu'il nous apporte sont banaux et risquent bien souvent d'entraîner le diagnostic vers de nouvelles erreurs :

— Ce sont, en tout premier lieu, les anémies et surtout l'anémie pernicieuse dans sa forme à évolution aiguë, avec fièvre, purpura, hémorragies multiples. Très souvent en effet, la cryptoleucémie aiguë évolue pendant longtemps sous le masque d'une anémie, c'est

ce que Milhit et Lamy décrivent sous le nom d'anémie préleucémique, « les cas où la leucémie, longtemps déguisée en anémie, ne s'est démasquée qu'à la phase ultime ne sont pas tout à fait exceptionnels. Les états leucémiques ou, comme nous préférons les appeler d'un mot qui ne préjuge pas de l'état du sang, les leucoses, réclament une part des anémies de l'enfance. Pendant longtemps, il est vrai, ni l'exploration clinique, ni les examens du sang, ne permettent de les authentifier. Toutefois nous considérons qu'il y a lieu de soupçonner fortement ce diagnostic en face de certains signes d'hyperplasie des organes hématopoïétiques comme les douleurs osseuses et la tuméfaction splénique. Outre cette anémie préleucémique, il est bien des cas où l'anémie reste la seule manifestation sanguine pendant toute l'évolution de la cryptoleucémie aiguë, donc la constatation, chez un anémique, d'une formule blanche normale, ne permet pas de rejeter le diagnostic de leucocœ. Il en va de même pour celle d'un leucopénie avec granulocytopénie. Il est certain que pendant une longue période, vraisemblablement, pendant la plus longue partie de l'évolution, le sang n'est pas envahi par les cellules leucémiques, la maladie restant cantonnée dans les tissus hématopoïétiques et surtout dans la moelle osseuse. La prolifération anarchique des cellules médullaires aboutit à une destruction des éléments de la série rouge qui rend compte de l'anémie et quelquefois aussi à une destruction des mégacaryocytes ».

Donc en définitive, le diagnostic par l'examen de sang entre anémie et cryptoleucémie aiguë, est à peu

près impossible. Dans les deux cas on peut observer à peu près les mêmes modifications sanguines. Seuls les signes de réaction des organes hématopoïétiques, et la présence, sur la lame de sang, de quelques éléments, si rares soient-ils, que leur taille, la coloration de leur protoplasme et les particularités de leur noyau permettant de considérer comme des cellules jeunes, devront faire soupçonner fortement la leucose et inciter à pratiquer une ponction sternale.

— Si le diagnostic avec les anémies est difficile, il l'est bien plus encore dans certains cas avec les syndromes agranulocytaires. La symptomatologie clinique, en effet, est sensiblement la même, car outre l'état général grave, la température, les ulcérations nécrotiques, ces syndromes s'accompagnent souvent, d'anémie et d'hémorragies. Classiquement cependant, ni la rate, ni les ganglions, ne sont hypertrophiés. L'examen de sang montre enfin une anémie, une leucopénie extrême avec absence, presque totale, d'éléments granuleux. Nous verrons (observation de Halbron, Lenormand et Jaïs) que la cryptoleucémie aiguë peut donner exactement la même image. Comment dès lors différencier les deux affections ? Il n'existe aucun signe de certitude. Tout au plus pourrait-on considérer l'étiologie souvent bien spéciale, des agranulocytoses (intoxications), et la présence dans le sang d'une assez forte proportion de lymphocytes, souvent même de lymphocytes jeunes.

2° DIAGNOSTIC PAR PONCTION DES CENTRES HEMATO-POIETIQUES

A. — MYÉLOGRAMME.

L'exploration de la moelle osseuse par la ponction sternale chez l'homme est une acquisition récente de l'hématologie; pourtant elle a déjà provoqué d'innombrables travaux et suscité bien des critiques. C'est Arinkin, professeur de pathologie à Léninegrad qui montre, en 1928-1929, que la simple ponction du sternum est presque toujours possible, même chez l'adulte. Dès lors la diffusion s'en fait rapidement, marquée, soit par quelques modifications techniques, soit par l'application à des cas nouveaux, soit par la pénétration successive dans les divers pays. En France, la méthode est d'abord utilisée dans les cas isolés par P.-E. Weil et Chevallier, puis Debré et ses collaborateurs font paraître un article d'ensemble en 1935. A Lyon, Cordier et Croizat introduisent la méthode en 1936 et imaginent un trocart spécial. Ainsi la ponction sternale est devenue peu à peu un examen très courant. Nous rappellerons très brièvement les éléments cellulaires du myélogramme normal avant d'étudier ensuite ce que l'on peut trouver autour des cryptoleucémies aiguës. Pour ce rappel, nous ferons de larges emprunts à la thèse de Revol (Lyon 1937-1938).

a) *Rappel du myélogramme normal.* — Les éléments normaux de la moelle osseuse peuvent être divisés en

deux grandes classes : d'une part les éléments libres orientés dans le sens hématopoïétique, comprenant la cellule souche commune et ses dérivés dans les trois lignées : granuleuse, érythrocytaire et mégacaryocytaire. En outre des lymphocytes et des monocytes dont les relations avec les tissus médullaires sont discutables; d'autre part les cellules du réticulum et les cellules endothéliales indifférenciées habituellement fixes.

La cellule souche ou hémocytoblaste est une grande cellule à protoplasma peu abondant, franchement basophile, sans granulation; le noyau est caractéristique avec la chromatine formant un réseau à mailles fines. C'est le noyau « en voilette » qui contient toujours au moins deux nucléoles.

— *Série granuleuse.* Peu à peu apparaissent dans cette cellule souche, des granulations azurophiles, plus ou moins nombreuses, plus ou moins grosses, selon les variétés évolutives : neutrophiles, basophiles, éosinophiles. C'est le myéloblaste de Ferrata. Puis le protoplasme, peu à peu, perd sa basophilie; des granulations spécifiques apparaissent, se substituant aux granulations azurophiles, en même temps que le noyau se densifie et que les nucléoles diminuent. C'est le promyélocyte, puis le myélocyte, de taille plus petite encore, à protoplasma entièrement oxyphile et contenant théoriquement du moins, uniquement des granulations spécifiques. Le noyau s'échancre puis se segmente et on passe ainsi successivement au métamyélocyte et au polynucléaire adulte à noyau multilobulé.

— *Série érythrocytaire.* — Le premier stade est le

pro-érythroblaste de Ferrata à protoplasma assez intensément basophile et à noyau voisin de celui de l'hémocytoblaste, mais un peu plus dense et moins riche en nucléoles. Puis le noyau devient plus dense encore avec des blocs de chromatine plus ou moins disposés en rayons de roues ou en rosaces; le protoplasma est plus basophile encore (phénomène paradoxal de Ferrata) : c'est l'érythroblaste basophile. Les stades ultérieurs sont caractérisés par un triple phénomène : réduction de taille de la cellule, condensation et tassement du noyau qui devient pycnotique et disparaît ; enfin imprégnation progressive du protoplasme basophile par l'hémoglobine, qui l'amène peu à peu à son oxyphilie définitive. On passe ainsi par l'érythroblaste polychromatophile puis l'érythroblaste orthochromatique pour arriver aux globules rouges nucléés puis à l'érythrocyte normal.

— *Série mégacaryocytaire.* Rappelons d'un mot le mégacaryocyte lymphoïde, puis le mégacaryocyte myéloïde, qui aboutissent finalement à la production des plaquettes sanguines.

Outre ces éléments on trouve dans le myélogramme normal des lymphocytes caractéristiques et aussi des éléments un peu plus volumineux à noyau rond un peu moins dense, à protoplasme un peu plus abondant basophile avec deux ou trois grosses granulations azurophiles. Ces éléments sont des lymphocytes moyens et grands, encore appelés lymphocytes leucocytoïdes (Ferrata) et correspondant aux moyens mononucléaires d'Ehrlich. On les considère habituellement comme apportés par le sang.

Les éléments monocytaires comprennent des monocytes adultes semblables à ceux du sang périphérique et qui correspondent aux grands mononucléaires, et des éléments plus jeunes, des monoblastes qui n'existent pas dans le sang normal. Les monocytes sont de grosses cellules à noyau souvent excentrique rond ou échancré, de structure particulière, lui donnant un aspect « peigné ». Le protoplasme est abondant, faiblement basophile, il forme à la périphérie une sorte de membrane ondulante et contient toujours des granulations azurophiles assez fines et uniformément réparties. Les monoblastes sont des éléments immatures, de même taille que les monocytes, ils ont une structure nucléolaire à peu près identique, mais cependant le réseau chromatinien est plus fin, plus voisin de celui des hémocytoblastes, il est souvent nucléolé ; quant au protoplasme il est plus franchement basophile et ne contient pas de granulations.

Enfin à côté des cellules libres, la moëlle renferme des éléments fixes, mobilisés ou mobilisables : les hémohistioblastes de Ferrata, capables d'évoluer dans le sens conjonctif ou dans le sens hématopoïétique. Ce sont ces différents éléments plus ou moins évolués que nous retrouvons dans les ponctions sternales. Les hémohistioblastes ont un protoplasma très polymorphe aussi bien en ce qui concerne la taille que la forme et que la présence de granulations. Seul le noyau est caractéristique ; c'est le « noyau en éponge », « nucléo a spugna » de Ferrata avec deux ou trois nucléoles. Le protoplasma est d'un bleu gris, voisin des monocytes, quant aux granulations, elles sont d'un

type très variable et permettent à Ferrata de distinguer six types d'hémohistioblastes.

Enfin on trouve des cellules endothéloïdes très rares d'ailleurs, des cellules macrophagiques, des cellules graisseuses, des cellules beaucoup moins bien individualisées baptisées « lymphoïdes », par Rohr, à cause de leur confusion facile avec les lymphocytes vrais, enfin des plasmocytes et des plasmocytiformes.

Au point de vue proportions relatives de ces différents éléments dans le myélogramme normal, les chiffres sont très variables selon les auteurs, mais le tableau suivant, emprunté à la thèse de Revol donnera une idée des limites dans lesquelles varient ces proportions (nous ne considérerons que les chiffres obtenus par l'examen des frottis) :

Hémocytoblastes.	0,5	à	1,5	%
Myéloblastes.	0,5	à	3,5	%
Promyélocytes neutrophiles.	2	à	6	%
Myélocytes neutrophiles.	10	à	20	%
Métamyélocytes neutrophiles.	10	à	20	%
Polynucléaires neutrophiles.	10	à	15	%
Promyélocytes éosinophiles.	0,25	à	1	%
Myélocytes éosinophiles.	0,50	à	2	%
Métamyélocytes éosinophiles.	0,50	à	2	%
Polynucléaires éosinophiles.	0,50	à	1	%
Basophiles.	0	à	0,25	%
Proérythroblastes.	0,50	à	1,5	%
Erythroblastes basophiles.	1	à	8	%
Erythroblastes polychromatophiles..	10	à	20	%
Erythroblastes orthochromatiques. .	1	à	6	%

Globules rouges nucléées.....	8	à 15	%
Mégacaryocytes.	0,1	à 0,5	%
Lymphocytes.	6	à 12	%
Monoblastes.	0,5	à 2	%
Monocytes.	1	à 5	%
Hémohistioblastes.	0,5	à 3	%
Cellules endothéloïdes.	0,25	à 1	%
Cellules macrophagiques.	0	à 1	%
Plasmocytes.	1	à 4	%
Rapport G. E.....	1,1	à 2,6	

b) *Myélogramme dans les cryptoleucémies aiguës.*

(Après ce bref rappel des éléments du myélogramme normal nous allons maintenant étudier les principaux aspects, au cours des cryptoleucémies aiguës, de ce même myélogramme. Il représente à lui seul le plus sûr moyen de diagnostic et de pronostic de ces affections si redoutables.

Dans les cas typiques le diagnostic est évident dès le premier coup d'œil. La nappe cellulaire est constituée presque uniquement par une seule variété d'éléments : les hémocytoblastes de Ferrata, encore appelés cellules souches ou myéloblastes de Nœgeli. Son protoplasme, relativement peu abondant, est toujours d'une basophilie très franche, quoique peu accentuée ; il ne renferme jamais de granulations. Quelquefois ce protoplasme un peu plus abondant et assez clair, présente des évaginations pseudopodiques, d'autres fois il est réduit à un mince liséré et la cellule pourrait être prise pour un lymphocyte, si ce n'était la structure nucléaire. Le noyau arrondi ou ovalaire est en

effet caractéristique et permet à coup sûr de reconnaître l'élément ; la chromatine y est disposée en un réticulum très mince formant un réseau à mailles très fines, comparé par Ferrata à l'entrelacement des fibrines végétales de la noix de coco ; c'est le « noyau en voilette » qui renferme toujours au moins deux, souvent quatre ou même six nucléoles. Cette cellule se trouve en proportion variable, mais toujours très importante.

Outre cette végétation leucoblastique luxuriante, on trouve quelques rares polynucléaires adultes, mais ce qui frappe surtout c'est l'absence à peu près complète des stades évolutifs intermédiaires (promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes). C'est ce que Noegeli a décrit sous le nom de « hiatus-leucémique ». Il semble que les cellules aient perdu la possibilité d'évoluer, de se différencier. Cette prolifération anarchique des cellules leucocytaires de la moelle osseuse aboutit à une destruction plus ou moins complète des éléments de la lignée rouge, destruction qui rend compte de l'anémie plus ou moins complète que l'on observe à peu près dans tous les cas. Quoi qu'il en soit, on ne trouve sur le myélogramme que de très rares érythroblastos soit basophiles, soit polychromatophiles, soit orthochromatiques. On ne peut cependant établir de relations nettes entre l'importance dans la moelle du nombre de cellules souches et la disparition presque totale des érythroblastos qui en résulte, et l'anémie que l'on observe. Outre ces particularités on peut encore trouver sur un myélogramme de cryptoleucémie aiguë, mais en proportion très faible, tous les autres éléments habituels de la moelle osseuse.

c) Diagnostic par le myélogramme.

Ce diagnostic est souvent facile quand le myélogramme présente les modifications caractéristiques que nous venons de voir. Il est des cas cependant où il est plus complexe.

Une première difficulté peut surgir du fait que les éléments cellulaires sont quelquefois altérés, atypiques, presque méconnaissables, « soit que leur protoplasma réduit et leur noyau dense les fasse ressembler à des lymphocytes, soit que la présence des granulations azurophiles fasse penser à une évolution déjà granuleuse, soit que l'irrégularité du noyau, le protoplasma peu coloré et contenant de fines granulations azurophiles évoquent l'aspect des monocytes ». Noegeli et ses élèves pensent qu'il s'agit toujours de myéloblastes plus ou moins altérés qu'ils désignent sous le nom de paramyéloblastes, absolument incapables d'évoluer vers des formes adultes d'où l'impossibilité, selon ces auteurs de décrire différentes formes de cryptoleucémies aiguës. D'autres auteurs cependant (Schulten, Mallarmé) pensent que la conception théorique de différentes variétés d'hémocytoblastes est possible, mais que le diagnostic en est impossible ; d'autres enfin (Escudero et Varela en particulier) estiment que l'on peut reconnaître sur l'aspect morphologique seul la nature de la cellule souche et distinguent trois variétés de leucémie aiguë : à myéloblastes, à lymphoblastes, à monoblastes. En réalité, si l'on peut quelquefois spécifier la cellule souche en cause et reconnaître sa place à la tête d'une lignée sanguine

particulière, c'est non pas tant à cause de ses caractères cellulaires, qu'à cause des éléments plus évolués auxquels elle se trouve mêlée.

Une deuxième difficulté peut surgir dans certains cas où, l'examen de sang donnant déjà des renseignements inhabituels, tout au moins quant à leur degré, dans les cryptoleucémies, et orientant déjà vers un diagnostic d'agranulocytose ou même d'aleucie, le myélogramme n'apparaîtrait pas absolument caractéristique pour certains auteurs. C'est le cas par exemple, de l'observation que Halbron, Lenormand et Jaïs ont publiée dans la Soc. Méd. Hôp. Paris, 1938, sous le titre « Un nouveau cas de leucose aiguë ayant pris le masque d'une aleucie hémorragique. Les difficultés d'interprétation du myélogramme ». C'est surtout avec les syndromes agranulocytaires vrais que le diagnostic serait difficile, et Jaïs, dans sa thèse insiste sur cette difficulté. En effet, si, dans les agranulocytoses vraies, la moelle sternale présente le plus souvent un état d'aplasie correspondant à la description qu'en a donnée Schultz, parfois au contraire, il y a « un contraste marquant entre la leucopénie avec neutropénie du sang périphérique et la richesse de la moelle en éléments blancs, myélocytaires dans un cas, myéloblastique dans un autre. Cet aspect inattendu de moelle myéloblastique au cours de la maladie de Schultz est désigné par certains auteurs sous le nom de forme plastique de l'agranulocytose (Cohen)... Il pose essentiellement un problème de diagnostic et partant de pronostic. Doit-on ranger une moelle ainsi hyperplasiée dans le groupe des agra-

nulocytoses ou dans celui des leucoses aiguës à forme aleucémique ? ».

L'observation de Halbron Lenormand et Jaïs pose bien ce problème :

Il s'agit d'une femme de 33 ans, sans antécédents notables, qui entre à l'hôpital le 3 septembre 1937 pour une gingivite hémorragique avec dysphagie et température, et dont le début remonte à trois semaines environ. Il y a quelques jours sont apparues des ecchymoses spontanées au niveau des membres inférieurs.

L'examen révèle un état général très touché, un état scorbutique de la bouche, une adénopathie sous-maxillaire et une éruption purpurique des membres inférieurs. La rate est percutable. Au cœur on perçoit un bruit de galop.

Au point de vue sanguin l'examen montre :

Temps de saignement et de coagulation très augmentés.

Anémie à 2.580.000, avec leucopénie à 1.000.

La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles.	8	%
Polynucléaires éosinophiles.	0,5	%
Métamyélocytes.	1	%
Lymphocytes.	44	%
Grands lymphocytes.	14	%
Monocytes.	16	%
Cellules souches.	0,5	%
Eléments granuleux atypiques	16	%

Pas d'hématie nucléée

Pas de mégacaryocytes.

En outre, forte thrombopénie : 9.680 plaquettes.

Un *myélogramme* pratiqué donne les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles.	11	%
Polynucléaires éosinophiles.	1	%
Promyélocytes.	3	%

Myélocytes neutrophiles.	10 %
Lymphocytes.	5 %
Éléments granuleux atypiques.	14 %
Monocytes.	7 %
Cellules souches.	46 %
Plasmocytes.	2 %

Dans les jours suivants se produit une nécrose de l'amygdale gauche. Un nouvel examen de sang montre l'apparition de cellules souches indiscutables et une augmentation de la leucocytose; de même un second myélogramme se révèle presque uniquement constitué par des cellules souches. L'évolution continue peu à peu vers la mort.

En résumé, cryptoleucémie aiguë confirmée par les données nécropsiques avec leucopénie et cellules souches inclassables au début, ayant fait poser le diagnostic d'agranulocytose. Le myélogramme montrant de nombreuses cellules souches permet une rectification du diagnostic. Ce n'est qu'à la période terminale que sont apparues dans le sang les cellules souches en même temps que se relevait le nombre des leucocytes.

Le diagnostic clinique était d'autant plus délicat que le tableau clinique était tout à fait voisin de l'aleucie hémorragique de Francé. On voit sur le myélogramme une assez forte proportion de promyélocytes, de myélocytes et de polynuclaires; le diagnostic se posait alors pour les auteurs entre une agranulocytose qui tendrait à se réparer et qui, au niveau de la moelle prendrait parfois un aspect leucémoïde, et, d'autre part, une cryptoleucémie vraie. Ce diagnostic a d'autant plus d'import-

tance que ces réactions constructives de la moelle au cours des agranulocytoses généralement de cause physique ou chimique sont d'un pronostic relativement favorable (plusieurs cas de guérison complète rapportés par Rohr) alors qu'il est toujours fatal dans la leucose aiguë.

Pour distinguer ces deux affections, on pourrait se baser sur les signes suivants, sur lesquels Jais a insisté plus particulièrement, fournis par une étude extrêmement minutieuse du myélogramme : dans les réactions leucémoïdes l'effet de régénération se poursuit normalement, physiologiquement, autrement dit on retrouve un certain nombre de formes différenciées (promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes). Quant au myéloblaste, il conserve son aspect normal avec sa forme arrondie, sa taille volumineuse, son cytoplasme clair, exempt de granulations, son noyau à nucléoles nets. La richesse de l'étalement en éléments cellulaires est moins grande que dans les leucoses aiguës. Sabrazès insiste sur l'absence de mitoses dans les formes d'agranulocytose plastique. On trouve, en outre, un certain nombre de lymphocytes, de plasmocytes et de monocytes, alors que dans les leucoses aiguës, la très grosse majorité des éléments rencontrés sont des myéloblastes. Enfin la proportion de myéloblastes, par rapport aux autres cellules, ne dépasse pas 50 à 60 %. En résumé « une grande richesse en éléments, une grande atypie cellulaire, une forte proportion d'éléments nucléolés, l'absence de formes intermédiaires entre le myéloblaste et le polynucléaire différencié (hiatus leucémique de Noegeli)

sont en faveur du diagnostic de leucose aiguë » (Jaïs).

Malgré tous ces signes différentiels, le myélogramme ne permet pas toujours de conclure, « s'il évite bien des causes d'erreurs, il a également des limites; un même aspect de moelle osseuse tel qu'on peut l'obtenir après ponction sternale, peut être à un premier examen tantôt une réaction leucémoïde de compensation donc transitoire et susceptible de guérison, tantôt une leucose aiguë de pronostic constamment fatal. Cependant il ne s'agit pas là de la même affection. L'agranulocytose plastique, même dans les formes myéloblastiques, diffère de la leucose aiguë parce qu'on n'y rencontre pas les infiltrats de cellules souches disséminés dans tous les viscères et également dans les espaces conjonctifs, infiltrats qui caractérisent les leucoses aiguës ». Le problème se complique encore du fait que de nombreux auteurs (Noegeli, Segerdahl, Schäffer en particulier), ont vu des cas d'agranulocytose suivis de leucose aiguë authentique. Il n'est pas impossible qu'à une atteinte profonde de la moelle au cours d'une agranulocytose puisse succéder une réaction de compensation, de régénération qui, brusquement, par suite d'une prédisposition individuelle certaine, peut dévier de sa destination primitive et par métaplasie médullaire donner lieu à une leucose aiguë. C'est là comme une conséquence du double processus de destruction et de régénération de la moelle osseuse.

On peut se demander en réalité si ce problème diagnostique se pose véritablement et s'il ne s'agit pas

là plutôt d'une question nosographique. Faut-il vraiment faire une place à cette forme plastique de l'agranulocytose ? Sachant la rareté des « agranulocytoses cryptogénétiques spontanées maladies » rareté reconnue aujourd'hui par la plupart des auteurs, Debré, Lamy, en particulier, on serait tenté d'admettre que ces agranulocytoses à forme plastique sont plutôt des cryptoleucémies aiguës, dont la fréquence des formes agranulocytaires et même aleuciques est maintenant admise. La preuve en est évidemment difficile à fournir. On voit souvent a-t-on dit, succéder des cryptoleucémies vraies à des agranulocytoses plastiques. N'est-il pas difficile d'admettre chez un même malade la succession de deux maladies aussi diamétralement opposées et ne serait-il pas infiniment plus simple et plus logique d'admettre qu'il s'agit tout au long de l'évolution de la même et unique maladie : la cryptoleucémie aiguë ? Le myélogramme dans les agranulocytoses plastiques montre des formes déjà différenciées telles que promyélocytes et myélocytes, alors que classiquement il existe dans la cryptoleucémie aiguë un hiatus leucémique. Sans doute, mais Noegeli lui-même et ses collaborateurs, Rohr en particulier, admettent bien des exceptions ; Halbron, Lenormand et Jaïs, dans l'observation précédente écrivent : « D'autre part, la formule leucocytaire (dans les cryptoleucémies) peut être beaucoup plus bigarrée qu'on ne l'a dit ». L'observation qu'ils rapportent en est un typique exemple puisque les cellules souches y coexistent avec une assez forte proportion de métamyélocytes, de myélocytes et de

polynucléaires. Cette présence de formes déjà différenciées peut s'expliquer autrement que par un effort de régénération de la moelle ; il suffit de penser que dans ces cas particuliers l'évolution est souvent moins brutale, un peu prolongée et, par conséquent, la différenciation des cellules hyperplasiées a le temps de s'amorcer et dès lors ce signe différentiel perd toute sa valeur.

B. — SPLÉNOGRAMME.

Ce qui précède nous a montré tout l'intérêt et toute l'importance d'un examen attentif et scrupuleux du myélogramme. Dans l'immense majorité des cas, cet unique examen après celui du sang, suffira pour étayer fermement le diagnostic. Il est des cas cependant où cette méthode si utile se révèle infructueuse, soit que la réaction de la moelle sternale soit localisée en un point que n'atteint pas la ponction, soit que certaines plages témoignent d'une réaction hyperplasique alors que d'autres présentent un aspect aplasique, soit encore que la moelle sternale reste normale alors que d'autres organes hématopoïétiques sont envahis par le processus leucémique. L'observation suivante, empruntée à Brulé Hillemand et Audoly, nous en montre un exemple typique et particulièrement intéressant :

B., Edmond, 54 ans, est hospitalisé le 20 novembre 1940 pour amaigrissement rapide et adénopathies multiples dont les premières sont apparues il y a deux mois en-

viron; en outre depuis la mi-octobre, le malade perd l'appétit, maigrit et tousse beaucoup.

On ne trouve rien de notable dans ses antécédents.

L'examen fait à son entrée nous le montre très amaigri, pâle et porteur de tuméfactions inguinales bilatérales, formées de six à huit ganglions de la grosseur d'une noix. Ces masses sont indolores, élastiques, sans aucune périadénite ni aucune tendance à la fusion. D'autres ganglions plus petits, plus fermes, sont trouvés dans les régions cervicales, sous-maxillaires, dans les creux sus-claviculaires et les deux aisselles; enfin un petit ganglion sus-épitrachléen bilatéral.

Le foie, régulier, ferme, déborde de trois travers de doigt.

La rate, légèrement hypertrophiée, est seulement perceptible sur trois travers de doigt.

L'auscultation décèle des râles de bronchite diffuse (le malade tousse et présente une expectoration muco-purulente, mais sans B.K.).

Au cœur les bruits sont normaux, la T.A. est à 11,5/8.

Système nerveux, rien d'anormal. Urines normales.

Un examen de sang pratiqué le 21 novembre 1940 nous donne les résultats suivants :

Globules rouges.	3.900.000
Globules blancs.	6.000
Hémoglobine.	75 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	82 %
Lymphocytes.	8 %
Monocytes.	10 %
Anisocytose légère.	

Ponction sternale : os dur, moelle d'aspect normal.

Polynucléaires neutrophiles.	15 %
Polynucléaires éosinophiles.	1 %
Lymphocytes.	6 %

Monocytes.	7 %
Plasmocytes.	4 %
Promyélocytes.	2 %
Myélocytes neutrophiles.	26 %
Myélocytes éosinophiles.	3 %
Métamyélocytes.	17 %
Hémohistioblastes.	1 %
Hémocytoblastes.	3 %
Pronormoblastes.	4 %
Normoblastes.	11 %

Eléments nombreux par champ. Mégacaryocytes d'abondance et d'aspect normal.

Ponction de ganglion inguinal (21 novembre 1940) : nappe de cellules contiguës fortement pressées les unes contre les autres, toutes d'aspect lymphocytaire, mais la grande majorité des éléments à tous les caractères du lymphoblaste : noyau vaste, à chromatine réticulée ou formant un semi de granulations, nucléoles bien visibles, protoplasma franchement bleu et souvent bleu foncé. Nombreuses figures de mitoses.

Ponction de la rate (21 novembre 1940) : très grande richesse des étalements en éléments cellulaires. Ceux-ci forment, par endroits, une nappe de cellules au contact les unes des autres. Parmi celles-ci on compte six pour cent de polynucléaires, 1,5 % de plasmocytes et de macrophages. Le reste, plus de 90 %, est formé de lymphoblastes et de lymphocytes, pour la plupart à des stades jeunes avec un protoplasme basophile. De nombreuses mitoses attestent l'activité tumorale des cellules.

Ponction du foie (21 novembre 1940) : à côté des cellules hépatiques, normales, on trouve de très nombreuses cellules des lignées sanguines (15 à 20 par champ) : 4 % de polynucléaires, 4 % de monocytes, 1 % de plasmocytes, et 91 % de cellules lymphocytaires, dont 40 de

lymphoblastes parmi lesquels les mitoses sont fréquentes.

Le malade est soumis à des séances de radiothérapie sur les zones ganglionnaire, splénique et hépatique. Il présente un amaigrissement progressif. Le 9 décembre il a perdu 5 kilogs, mais les ganglions ont diminué considérablement de volume. Le 19 décembre, les ganglions cervicaux ont disparu, ceux des aines se sont presque complètement effacés. Cependant la température ne diminue pas et se maintient entre 38° et 39°. Une angine érythémateuse simple mais douloureuse fait son apparition. Le 25 décembre la température atteint 40° le soir, des phénomènes pulmonaires surviennent et le malade meurt le 30 décembre.

Examen de sang (10 décembre) :

Globules rouges.	3.140.000
Globules blancs.	5.800

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	91 %
Lymphocytes.	8 %
Monocytes.	1 %

Ponction sternale : la moelle est très liquide, fluide, probablement diluée de sang :

Polynucléaires neutrophiles.	36 %
Polynucléaires éosinophiles.	1 %
Lymphocytes.	9 %
Monocytes.	11 %
Plasmocytes.	6 %
Promyélocytes.	1 %
Myélocytes neutrophiles.	19 %
Myélocytes éosinophiles	1 %
Métamyélocytes.	9 %
Hémohistioblastes.	1 %
Hémocytoblastes.	1 %

Pronormoblastes.	2 %
Normoblastes.	3 %

Mégacaryocytes très rares. Eléments peu nombreux, même en queue d'étalement. Aspect subnormal.

Examen de sang (27 décembre) :

Globules rouges.	2.760.000
Globules blancs.	1.200

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	62 %
Lymphocytes.	28 %
Monocytes.	8 %
Métamyélocytes.	2 %

Ponction sternale : moelle très fluide, sans graisse :

Polynucléaires neutrophiles.	7 %
Lymphocytes.	17 %
Monocytes.	12 %
Plasmocytes.	56 %
Promyélocytes.	1 %
Hémocytoblastes.	3 %
Pronormoblastes.	2 %
Normoblastes.	2 %

Les éléments sont peu nombreux par champ, sauf en queue d'étalement où les plasmocytes forment des placards de 6 à 12 cellules. Aucun de ces plasmocytes ne peut prêter à confusion avec les lymphoblastes des ganglions du foie et de la rate : ils sont souvent binucléés et ne présentent aucune figure de mitose. Les lymphocytes eux-mêmes sont adultes et ne peuvent être confondus avec les cellules lymphoblastiques des autres centres.

L'autopsie, puis l'examen histologique des organes confirment tout à fait le diagnostic : le foie augmenté de volume pèse deux kilogs; les capillaires lobulaires sont dilatés surtout dans la partie centrale du lobule; le long des parois de ces capillaires se rencontrent de loin en

loin, des leucoblastes isolés. Au niveau des espaces portes, dans les interstices des faisceaux conjonctifs on trouve de petits groupes de quelques unités leucoblastiques mêlés à des plasmocytes et des lymphocytes, mais nulle part ils ne se groupent en follicules importants.

La rate pèse 210 grammes, on note la disparition totale de l'architecture de l'organe remplacée par des trousseaux fibreux entre lesquels on trouve de nombreux éléments cellulaires. Ce sont en grand nombre, soit épars, soit groupés en petits amas de 15 à 30 éléments, des leucoblastes mêlés à des plasmocytes, des lymphocytes et des hématies. De loin en loin, on relève un macrophage, une hématie nucléée. Mais l'élément dominant est le leucoblaste à grand noyau sphérique, clair, nucléolé, entouré de protoplasme franchement basophile.

Les ganglions prélevés se sont montrés à peu près entièrement fibreux.

La moelle costale est déshabitée de ses éléments nobles, on n'y trouve que de nombreux plasmocytes.

Les autres organes ne présentent rien d'anormal.

En résumé, malade de 54 ans, chez qui, en deux mois, sont apparues des adénopathies multiples, en même temps une altération progressive de l'état général, avec anorexie, amaigrissement et toux.

L'examen clinique a montré :

- Des adénopathies multiples ;
- Un foie hypertrophié ;
- Une rate percutable ;
- Par ailleurs une bronchite diffuse.

Un examen des organes hématopoïétiques a montré :

- Dans le sang, une anémie légère, une leucopénie discrète, une formule normale ;

- Moelle d'aspect normal ;
- Ganglions : aspect lymphoblastique ;
- Rate : même aspect lymphoblastique (90 % de lymphoblastes) ;
- Foie : cellules hépatiques normales, mais très nombreuses cellules sanguines, dont au moins 40 % de lymphoblastes.

Le malade meurt rapidement. L'examen histologique des organes est tout à fait confirmatif.

Chez ce malade, le processus leucémique touchait seulement les ganglions, la rate et le foie, laissant la moelle osseuse indemne, tout au moins pendant la plus grande partie de l'évolution, et l'image sanguine intacte, sauf une anémie progressive peu accentuée et sans caractère. Ce n'est que tardivement que la moelle osseuse a présenté quelques modifications : d'abord raréfaction des éléments cellulaires avec diminution importante du pourcentage des érythroblastes, hypoplasie due, semble-t-il, à la radiothérapie, puis au stade terminal une aplasie véritable. En même temps apparaissent d'assez nombreux plasmocytes attestant une réaction histiocytaire banale au cours des aplasies médullaires. Cette plasmocytose n'est pas conditionnée par la végétation leucoblastique, puisque les deux processus sont nettement séparés et ne se produisent pas aux mêmes points.

Quoi qu'il en soit, chez ce malade, dont le myélogramme et l'hémogramme étaient normaux le diagnostic n'a pu être précisé que par l'utilisation systématique des moyens d'exploration de l'ensemble des organes hématopoïétiques, et en tout premier lieu

de la rate qui s'est révélée le siège d'une réaction lymphoblastique évidente, de même d'ailleurs que le foie et les ganglions (notons ici que le lymphoblaste a été reconnu non pas tant à cause de ses caractères morphologiques propres, qu'à cause des éléments plus évolués qui l'entouraient).

Nous voyons donc tout l'intérêt que peut présenter, dans certains cas, la ponction de la rate. Connue et utilisée pour le diagnostic d'autres maladies, depuis fort longtemps déjà, la ponction de la rate n'a été appliquée à l'hématologie que depuis quelques années seulement. On lui reprochait en effet d'être une méthode de recherche dangereuse pour le malade. C'est que, jusque-là, la recherche en était imprécise. Depuis 1934, P.E. Weil et ses collaborateurs Isch-Wall et Mme S. Perlès ont précisé à la fois la technique et les conditions de cette opération qu'ils ont rendue facile et simple et sans danger pour le malade. Ils conseillent même de la pratiquer systématiquement chez tout malade présentant une splénomégalie chaque fois que le syndrome clinique et l'hémogramme n'expliquent pas sa nature. Nous croyons cependant qu'il vaut mieux toujours pratiquer d'abord la ponction sternale, malgré tout moins dangereuse, et si l'hyperplasie est nette, on s'en contentera, sinon il sera toujours temps de pratiquer la ponction splénique.

L'étude du splénogramme normal permet d'établir une formule de ce type :

Polynucléaires neutrophiles.	20 à 30 %
Polynucléaires éosinophiles.	1 %

Polynucléaires basophiles.	rare
Lymphocytes.	50 à 60 %
Moyens mononucléaires.	10 à 20 %
Monocytes.	5 à 10 %
Plasmocytes.	1 à 2 %
Monoblastes.	rare

A titre d'exemple nous rapporteront brièvement l'observation publiée en 1933 par P.E. Weil qui représente le premier cas de cryptoleucémie aiguë dont le diagnostic fut assuré par une ponction de la rate :

Mme T..., 38 ans, présente depuis huit jours : nausées, vomissements avec douleurs gastro-intestinales, asthénie, amaigrissement, vertiges, et pigmentation des téguments. Ces signes aigus semblent atténués actuellement, mais la malade est d'une faiblesse extrême.

Dans ses antécédents on note seulement un érysipèle en 1926.

La maigreur et la pigmentation datent de longtemps déjà. Cette pigmentation ne prédomine pas sur les parties découvertes et n'atteint pas les muqueuses.

La température n'a jamais dépassé 37°5.

La rate est dure, indolore, et déborde les fausses côtes de deux travers de doigt.

Il n'y a pas d'adénopathie.

Par ailleurs, tout est normal, sauf les réflexes rotuliens et achilléens qui sont diminués.

Urines normales. Réaction de B.W. négative.

Hémogramme :

Globules rouges.	4.330.000
Globules blancs.	6.400
Hémoglobine.	80 %
Valeur globulaire.	0,9

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	49 %
Polynucléaires éosinophiles.	4 %
Lymphocytes.	34 %
Monocytes.	12 %
Métamyélocytes.	1 %

Splénogramme :

Polynucléaires neutrophiles.	7 %
Polynucléaires éosinophiles.	2 %
Lymphocytes.	5 %
Monocytes.	2 %
Myélocytes neutrophiles.	1 %
Métamyélocytes.	1 %
Promyélocytes.	14 %
Celiules souches typiques.	42 %
Hémohistioblastes.	1 %
Normoblastes.	13 %
Mégaloblastes.	10 %
Mitoses.	1 %
Plasmocytes.	1 %

Fond très épais, granuleux. Globules rouges peu visibles. Hématoblastes peu nombreux. C'est un splénogramme de leucémie aiguë typique. Les 14 % de promyélocytes indiquent une tendance évolutive vers la série granuleuse qui est fréquemment observée, ainsi d'ailleurs que la forte réaction normomégaloblastique. Celle-ci peut être considérée comme une défense de l'organisme contre l'anémie progressive.

L'évolution, en effet, apporte rapidement une première confirmation du diagnostic :

Examen de sang le 14 juin :

Globules rouges.	3,000.000
Globules blancs.	4,400
Hémoglobine.	60 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	60 %
Polynucléaires éosinophiles.	2 %
Lymphocytes.	20 %
Monocytes.	12 %
Métamyélocytes.	6 %

Examen de sang le 20 juin :

Globules rouges.	2.920.000
Globules blancs.	3.200
Hémoglobine.	60 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	77 %
Lymphocytes.	12 %
Monocytes.	10 %
Métamyélocytes.	1 %

La malade est alors soumise à un traitement d'injections intra-musculaires d'hépacrine et le taux des globules se relève passagèrement.

Examen de sang le 30 juin :

Globules rouges.	3.180.000
Globules blancs.	4.200
Hémoglobine.	60 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	55,5 %
Polynucléaires basophiles.	1 %
Lymphocytes.	34 %
Monocytes.	8 %
Myélocytes neutrophiles.	0,5 %
Métamyélocytes.	1 %

La mort se produit le 15 septembre Il est possible qu'à une phase postérieure à la sortie de la malade soient apparues dans le sang les cellules souches.

C. — ADÉNOGRAMME.

Nous ne ferons que signaler la ponction ganglionnaire. Elle est d'une pratique très simple et sans danger. Les renseignements qu'elle permet d'obtenir, quoiqu'intéressants, le sont moins cependant que ceux obtenus par les ponctions des autres centres hématopoïétiques.

D. — CONCLUSION.

Nous avons donc à notre disposition plusieurs moyens de recherche dont le principal et le plus pratique reste sans aucun doute la ponction sternale.

Néanmoins le diagnostic des cryptoleucémies aiguës reste difficile. Il sera fondé essentiellement sur les éléments suivants tirés surtout de l'examen du myélogramme :

— Grande richesse de l'étalement en éléments cellulaires.

— Atypie cellulaire : si certaines cellules souches sont absolument caractéristiques avec le noyau nucléolé à structure si particulière, la mince couronne de protoplasme basophile dépourvu de granulations, d'autres au contraire présentent de grosses anomalies (les nucléoles peuvent manquer, la taille cellulaire peut être celle du lymphocyte, le protoplasme peut présenter quelques granulations, le noyau peut prendre un aspect boudiné bilobé).

— 90 % des éléments sont des hémocytoblastes.

On trouve, en outre, quelques rares polynucléaires, quelques hématies nucléées.

— Absence de stades intermédiaires entre la cellule couche et l'élément adulte. C'est l'hiatus leucémique de Noegeli. Ce dernier d'ailleurs et ses élèves — dont Rohr — admettent des exceptions.

— Constatation de nombreuses figures de mitoses.

Cependant, il est des cas où le myélogramme affirmant formellement le diagnostic de cryptoleucémie, l'examen histologique des organes vient, sinon le contredire, du moins tout remettre en question. L'observation suivante, que le docteur Bernheim nous a autorisé à publier, nous en donne un exemple typique :

P... Guy, entre à l'hôpital de la Croix-Rousse dans le service du Docteur Bernheim, le 28 novembre 1940 pour anémie grave et rebelle au traitement.

Il n'y a, dans son passé, aucun antécédent pathologique.

L'affection actuelle paraît avoir débuté, il y a trois mois environ, par de l'anorexie, de l'asthénie progressive avec dyspnée d'effort, sans aucun autre trouble. Une numération faite en septembre aurait montré une anémie importante et une mononucléose nette. Malgré un traitement énergique par transfusions et extraits hépatiques, l'état ne s'améliore pas et on hospitalise le petit malade.

A l'entrée il est pâle, apyrétique, son appétit est conservé.

Au cœur on constate un souffle systolique de la base sans propagation et un souffle jugulaire. La T.A. est à 11,5/6,5.

Aux poumons, rien d'anormal.

La rate est moyennement hypertrophiée.

An point de vue nerveux, les réflexes gauches sont exagérés. Il y a un Babinski à gauche. En outre, une légère atrophie de la cuisse gauche.

Examen de sang (Dr. JEUNE):

Globules rouges.	1.800.000
Globules blancs.	2.000 à 2.500

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	24 %
Myélocytes neutrophiles.	1 %
Monocytes.	1 %
Lymphocytes adultes.	32 %
Prolymphocytes.	42 %

Myélogramme (Dr. VIALLIER-RAYNARD), 2 décembre 1940 :

L'aspect du myélogramme ne permet aucun doute. Il s'agit incontestablement d'une leucémie lymphoïde. On ne trouve que de très rares myélocytes et de rares polynucléaires neutrophiles. Par contre, lymphocytes et lymphoblastes sont d'une extrême abondance. On trouve de même quelques hémocytoblastes.

Formule :

Myéloblastes.	0,5 %
Myélocytes neutrophiles.	1 %
Métamyélocytes neutrophiles.	2 %
Polynucléaires neutrophiles.	1,5 %
Lymphocytes.	95 %

Examen de sang du 5 décembre 1940 :

Globules rouges.	2.160.000
Globules blancs.	4 à 5.000
Hémoglobine.	40 %
Valeur globulaire.	0,42 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	26 %
Lymphocytes.	50 %
Monocytes.	24 %

Le 6 décembre on commence un traitement radiothérapique sur la région splénique.

Nouvel examen de sang le 11 décembre. Il nous montre :

Polynucléaires neutrophiles.	17 %
Métamyélocytes neutrophiles.	4 %
Myélocytes neutrophiles.	1 %
Monocytes.	17 %
Lymphocytes adultes.	12 %
Prolymphocytes.	49 %
Globules rouges.	1.364.000
Globules blancs.	1.000
Plaquettes.	102.200

13 décembre (Dr. Bernheim). Cette nuit, l'enfant a présenté une hémiparésie droite, il a accusé des fourmillements de la jambe, du bras et de la face du côté droit. Ce matin il n'y a aucune trace de cette paralysie. On retrouve un Babinski bilatéral déjà noté. L'enfant raconte qu'il a présenté déjà deux fois chez lui des accidents semblables. La température est à 38° ; la décoloration des muqueuses est plus importante. En outre l'enfant se plaint de la tête.

Examen de sang (Dr. JEUNE) :

Globules rouges.	1.150.000
Globules blancs.	8.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	35 %
Métamyélocytes.	2 %
Myélocytes.	1 %
Monocytes.	6 %

Lymphocytes adultes. 40 %
Prolymphocytes. 16 %

18 décembre 1940 : nouvel épisode parésique ayant duré cinq minutes. Le dernier examen de sang a montré une ascension des globules blancs de 1.000 à 8.000 après radiothérapie. Le chiffre des globules rouges est stationnaire.

Myélogramme (10 janvier 1941, Dr. VIALLIER-RAYNARD). Il est constitué presque uniquement par des éléments de la série lymphoblastique beaucoup plus jeunes que lors des examens précédents. Les éléments sont très altérés. On a l'impression d'une moelle détruite dans le sens myéloïde.

Le décès se produit le 13 janvier. Depuis quinze jours environ l'enfant ne se levait plus, il ne mangeait pas, vomissant de temps à autre. Ce n'est que depuis le 7 janvier que la température s'est élevée à 38-39°. Les vomissements ont augmenté de fréquence, il n'y a jamais eu d'hémorragie.

Autopsie le 14 janvier 1941 :

- Rien de particulier à l'examen des viscères.
- Petit foyer de congestion à la base du poumon gauche.
- **Le foie est normal et pèse 1 kg. 040.**
- Les reins sont nettement indurés.
- On trouve quelques ganglions médiastinaux d'aspect normal.
- Le cœur normal, paraît cependant un peu gros ; il pèse 350 grammes.

Examen histologique.

- Fragment de foie : présente des signes de stase avec légère surcharge graisseuse.
- Fragment de rate : présente une réticulo-endothéliose au centre des nodules lymphoïdes.

— Fragments de reins et de cœur : normaux.

L'ensemble permet d'éliminer la cryptoleucémie et est plus en faveur d'une anémie pernicieuse.

En somme, il s'agit d'un jeune malade, sans antécédents pathologiques qui entre à l'hôpital pour anémie grave rebelle au traitement. Les troubles se sont installés peu à peu depuis trois mois environ. L'examen de ce malade ne permet de constater qu'une splénomégalie moyenne et un souffle systolique de la base. L'examen de sang montre une anémie importante à 1.800.000, une leucopénie à 2.500 avec lymphocytose nette ; le myélogramme par contre ne permet aucun doute. Il s'agit incontestablement d'une leucémie lymphoïde : lymphocytes et lymphoblastes sont d'une extrême abondance et on ne trouve que de très rares myélocytes et polynucléaires neutrophiles.

Malgré un traitement énergique, la température s'installe peu à peu entre 38 et 39°. L'état général décline, la lymphocytose s'accroît et le petit malade meurt le 13 janvier. Notons qu'il a présenté entre temps plusieurs épisodes hémiparétiques droits éphémères. L'autopsie pratiquée n'a pas montré l'infiltration des différents organes par les cellules souches à laquelle on était en droit de s'attendre, et tendait plutôt à faire conclure à une anémie de Biermer.

Cette observation nous a paru intéressante parce qu'elle remet en question tout ce que nous avons écrit et vient compliquer le problème d'une façon singu-

lière. En effet, l'examen de sang aurait pu faire conclure à une anémie avec leucopénie et hypogranulocytose, l'examen de la moelle sternale affirme formellement le diagnostic de leucémie lymphoïde en poussée aiguë, quant à l'examen histopathologique, il conclut à une anémie de Biermer.

CHAPITRE VI

PATHOGENIE

La pathogénie des leucémies en général et des cryptoleucémies en particulier est encore très mal connue. Toutes les opinions ont été émises et soutenues. On en a fait tour à tour une maladie infectieuse, cancéreuse, tuberculeuse et même parasitaire.

Par son aspect clinique, la leucémie aiguë « sent l'infection à plein nez », écrivaient déjà en 1904 Gilbert et P.-E. Weil. Obrastzow rapporte en effet l'observation de leucémie aiguë, évoluant chez un infirmier peu de temps après avoir soigné un malade atteint de cette affection. Mais, pour si indiscutable, si probant qu'il soit, ce cas est resté unique. Aubertin rapporte, par ailleurs, quatre cas observés à la même époque, dans le même quartier montrant ainsi une contagiosité probable de la maladie. Mais tous les efforts faits en vue de prouver la nature infectieuse de la leucémie aiguë sont demeurés vains : les hémocultures, les essais d'inoculation, et plus récemment les médullocultures, se sont révélés négatifs ou n'ont montré que des germes banaux. De nombreux auteurs cependant admettent cette origine infectieuse comme la plus probable. Observant en effet habituel-

lement une leucocytose importante dans les maladies infectieuses, on a pensé que dans les cryptoleucémies aiguës, il y aurait un germe particulier, non encore isolé, responsable de l'hyperleucocytose.

La tuberculose est-elle en cause (P. Savy) ? Nanta, P.-E. Weil et Coste en ont discuté la possibilité en raison des antécédents bacillaires que présentent, souvent, les leucémiques aigus et de la coexistence possible, dans certaines autopsies des lésions des deux affections. Pour le moment aucune conséquence pratique ne saurait découler de cette conception, d'ailleurs très hypothétique.

Expérimentalement, on peut obtenir chez la poule un état leucémique par l'inoculation du « *spirocheta gallinarum* », cette affection évolue rapidement avec réaction sanguine du type embryonnaire, et elle est inoculable à volonté. La tentation est forte d'admettre l'identité de cette maladie des poules avec la leucémie aiguë, mais rien cependant ne vient confirmer cette opinion.

Quelques auteurs, frappés par les analogies entre certaines tumeurs et la leucémie aiguë, cherchent à rapprocher cette dernière des états sarcomateux. Ils font de cette affection un véritable cancer du sang, ce qui expliquerait la généralisation à tous les organes. Troisier n'a-t-il pas en effet réalisé de véritables sarcomatoses par inoculation d'organes broyés d'animaux leucémiques. D'autre part, en introduisant dans la moelle osseuse du goudron, agent cancérigène, on a obtenu des réactions sanguines, dont

quelques-unes du type leucémique (Lund, Besnard). Mais en réalité le cancer, s'il a tendance à se généraliser, commence toujours en un point isolé, alors que la leucémie n'est pas une maladie d'organes mais de système atteignant d'emblée tout un tissu.

Certains auteurs enfin ayant observé des leucémies aiguës à la suite d'intoxications médicamenteuses ou autres, ont voulu faire de ces intoxications la cause de la leucémie aiguë. Si quelques cas indiscutables sont en faveur de cette opinion, la preuve cependant est loin d'en être formellement faite.

On n'est pas mieux renseigné d'ailleurs sur la cause de la multiplication anarchique des cellules embryonnaires du sang dans les organes hématopoïétiques. On ne sait pas mieux pourquoi, dans les cryptoleucémies aiguës, les cellules souches que l'on trouve en si grand nombre dans la moelle osseuse ne pénètrent pas dans le sang, ni pourquoi si elles y pénètrent parfois, cette pénétration se fait à un moment plutôt qu'à un autre, et souvent si tardivement. En un mot, on ne peut guère expliquer la nature cryptique de ces leucémies. Faut-il donc admettre que les cryptoleucémies aiguës, pourtant cliniquement semblables aux leucémies aiguës, soient des affections toutes différentes ? Nous ne le pensons pas, mais certains facteurs que nous ne connaissons pas encore doivent intervenir pour interdire aux cellules souches l'accès du torrent sanguin.

On pourrait admettre que pour empêcher le passage des formes jeunes non encore complètement

différenciées de la moelle dans le torrent sanguin, il existe une sorte de système régulateur jouant le rôle d'un filtre perfectionné. D'après cette hypothèse, ce système, pour une cause de nous inconnue, se dérèglerait dans les leucémies ordinaires. Est-ce parce que le sang a besoin tout à coup d'un renfort de leucocytes pour se défendre par exemple, d'une infection massive, et que la moelle n'ayant matériellement pas le temps de parfaire la différenciation de ces éléments, lui en envoie de tous jeunes ; ou est-ce au contraire que la moelle se mettant tout à coup, et pour une cause toujours inconnue, qui est sans doute celle de la maladie elle-même, à multiplier d'une façon anarchique le nombre de ses éléments, la « pépinière » devient trop petite, le barrage que représente le système régulateur est forcé et la foule des éléments jeunes se précipite dans le sang ? Nous ne saurions le préciser.

Il faudrait admettre encore que dans les cryptoleucémies aiguës le barrage tient bon pendant un certain temps tout au moins, et que même dans certains cas la multiplication des cellules souches étant vraiment trop rapide, trop intensive, toute différenciation devient matériellement impossible, ce qui expliquerait l'absence de stades évolutifs intermédiaires et l'hiatus leucémique de Noegeli Enfin, bien souvent à la phase ultime de la maladie, le système régulateur par trop malmené cède brusquement et c'est une véritable inondation sanguine qui, en quelques heures, peut faire passer la leucocytose d'un chiffre nor-

mal ou même abaissé, à des chiffres extrêmement élevés.

Mais ce ne sont là que des hypothèses émises un peu à la légère peut-être et en définitive il nous faut avouer que la pathogénie des cryptoleucémies aiguës reste bien mystérieuse.

CONCLUSIONS

I. — A côté des leucémies aiguës typiques que caractérise essentiellement la présence dans le sang de cellules souches ou hémocytoblastes de Ferrata, il y a place pour une série d'affections identiques mais où ces cellules souches ne passent que très tardivement ou même restent absentes dans le sang circulant. On les désigne sous le nom de cryptoleucémies aiguës.

II. — Les caractères cliniques des cryptoleucémies aiguës sont superposables à ceux des leucémies aiguës banales. Les différents symptômes sont souvent moins marqués.

III. — L'hémogramme n'est pas caractéristique ; au contraire il entraîne à des erreurs de diagnostic en mettant en évidence : soit une anémie plus ou moins considérable qui est presque constante, soit une leucocytose et plus souvent encore une leucopénie avec hypogranulocytose ou même agranulocytose. Les cellules souches sont absentes pendant la plus grande partie de l'évolution ; leur présence sur l'hémogramme est toujours extrêmement tardive.

IV.— Le diagnostic repose essentiellement sur l'examen des organes hématopoïétiques, et spécialement sur le myélogramme dont les éléments principaux sont : prédominance très grande des cellules souches ou hémocytoblastes, absence de stades intermédiaires entre l'hémocytoblaste et l'élément adulte (hiatus leucémique de Noegeli), atypie cellulaire et présence d'un nombre notable de figures de mitoses.

Dans certaines observations, le splénogramme seul permet le diagnostic ; l'hémogramme et le myélogramme restent normaux.

V. — La pathogénie des cryptoleucémies est obscure et mal connue. On pourrait peut-être admettre, pour expliquer le caractère spécial de la formule sanguine l'existence d'un système régulateur empêchant le passage dans le sang circulant des éléments non différenciés de la moelle osseuse.

Vu :
Le Doyen,
JEAN LEPINE.

Vu :
Le Président de la Thèse,
J. CHALIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Novembre 1941.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GAU.

BIBLIOGRAPHIE

- P. BERTEAUX. — Diagnostic des leucémies aiguës. (*Thèse de Paris*, 1927).
- BOUDET. — La leucémie aiguë. Etude anatomoclinique. (*Thèse de Paris*, 1910).
- BOULIN, COSTE, UHRY et ANTONELLI. — Leucémie aiguë et chrysothérapie. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, page 615).
- BOULIN, ISCH-WALL, UHRY et CHARROUSSET. — Leucoblastose aleucémique. Cryptoleucémie aiguë. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937, page 826).
- BROUSOLE. — La leucémie aiguë. Etude biologique de la cellule indifférenciée. (*Thèse de Paris*, 1921).
- BRULÉ, HILLEMAND et AUDOLY. — Etat leucémique aigu avec hémogramme et myélogramme normaux. (*Le Sang*, 1940).
- CARNOT, CAROLI et BUISSON. — Myélose aleucémique, diagnostiquée par ponction de la rate. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, page 440).
- CARNOT, LAVERGNE et MALLARMÉ. — A propos de la myélographie chez l'adulte. (*Soc. de Biologie*, fév. 1936).
- CHEVALLIER, BLECHMANN, LÉVY et Mme MONTLAU. — Leucose tumorale aiguë particulière (Début cryptoleucémique). (*Le Sang* 1937, page 208).
- CLERC, DESCHAMPS et STIEFFEL. — Leucoblastomatose aiguë à forme aleucémique. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, page 299).
- COSTEDOAT et AUJALEU. — Leucoblastose aleucémique à forme d'anémie aplasique progressive. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933, page 1497).

- DEBRAY, MICHAUX et Mlle SAINTON. — Leucémie aiguë avec symptômes articulaires importants. Aspect singulier d'un élément de purpura nécrotique, simulant une pustule charbonneuse. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, page 881).
- DEBRÉ, MILHIT, LAMY et FOUQUET. — Leucémies et leucoses aiguës de l'enfance. (*Bul. Soc. Hôp. Méd. Paris*, 1939, page 567).
- DEBRÉ, LAMY, SOULIÉ et GABRIEL. — Leucose aiguë aleucémique à symptomatologie pseudo-rhumatismale. Modifications radiologiques du squelette. Insuffisance cardiaque terminale. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, page 991).
- DEBRÉ, LAMY et SÉE. — La myélographie. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 décembre 1935).
- DELORE et BERGOMANO. — Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzolique. (*Journal Médical de Lyon*, 20 avril 1928).
- DYKE et FRANCK. — La moelle osseuse et le microbe. (*The Lancet*, 24 mai 1924).
- GLÜCKMAN. — Cryptoleucémie aiguë. (*Thèse de Paris*, 1937).
- HALBRON, LENORMAND et J3ïs. — Un nouveau cas de leucose aiguë ayant pris le masque d'une aleucie hémorragique. Les difficultés d'interprétation du myélogramme. (*Le Sang*, 1938, page 861).
- JAÏS. — La moelle osseuse dans l'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires. (*Thèse de Paris*, 1937).
- JEDLICA. — Septicémie à formule sanguine normale. A propos de quatre observations originales : agranulocytose septique post-ictérique, agranulocytose avec myéloblastose, réaction lymphatique de Türk. (*Le Sang*, 1928).
- JEPPSON. — Un cas de leucémie subaiguë avec symptômes articulaires et rémission. (*Le Sang*, 1938).

- KAPLAN et DE LA CHAVENERIE. — Cryptoleucémie aiguë révélée par la ponction sternale. Formule sanguine d'anémie aplastique et d'agranulocytose. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, page 563).
- KOCEN DE LODZ. — Sur les leucémies aiguës et les problèmes qu'elles posent. (*Le Sang*, 1939, page 813).
- KOURILSKY, BEAUVY et ANGLADE. — Leucose aiguë aleucémique simulant un érythème noueux et terminée par une gangrène de la verge. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937, page 1378).
- LAUBRY, MARCHAL et LAMY. — Un cas de leucémie aiguë à forme leucopénique et à évolution ondulante. (*Bul. Soc. Hôp. Paris*, 1933, page 1273).
- LAMBIN. — La formule nucléolaire dans les leucémies aiguës. (*Le Sang*, 1938, page 901).
- LEREBOULET et BLAIZE. — Leucémie aiguë chez l'enfant. (*Le Sang*, 1936).
- LERNER. — Les cryptoleucémies. (*Thèse de Paris*, 1936).
- LUBLIN H. — Un cas de carcinose de la moelle osseuse et de leucémie myéloblastique aiguë. (*Le Sang*, 1938).
- LUKOWSKI et GELMAN. — Leucémie aiguë aleucémique avec formule sanguine paradoxale et importantes modifications osseuses. (*Polska Gazeta Lekarska*, t. XVI, n° 38, du 19 septembre 1937).
- MALLARMÉ. — Etude du myélogramme normal et pathologique. (*Thèse de Paris*, 1937).
- MALLARMÉ et LAVERGNE. — Un cas de leucose aiguë aleucémique de l'adulte. (*Le Sang*, 1938, page 886).
- MERKLES et WOLF. — Les leucopénies. (*Le Sang*, 1931, page 216).
- MILHIT et LAMY. — Leucose hémorragique suraiguë. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, page 1375).
- Les anémies préleucémiques. (*Bul. Soc. Hôp.*, 1935, page 1382).
- MILHIT, FOUQUET et DELORT. — Leucose aiguë à évolution prolongée. Importance des manifestations intestinales et articulaires. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, page 89).

- OLMER et VAGUE. — Leucose aiguë et infection. (*Bul. Soc. Paris*, 1939).
- PENATI. — Leucémie aiguë et subaiguë avec stade amyélique et rémission. (*Minerva Medica*, N° 24, pages 627-636).
- REVOL. — Exploration de la moelle osseuse par ponction sternale. Myélogrammes normal et pathologique. (*Thèse Lyon* 1937-1938).
- ROCHET-MOZER. — Lymphomatose médullaire aiguë aleucémique. (*Bul. Soc. Hôp. Paris*, 1926).
- SEGERDAHL. — Un cas de leucopénie avec réaction myéloïde aiguë terminale. *Folia Hoematologica*, Band. 52, page 687711933).
- TZANK-DREYFUS et JAÏS. — Hémopathie postbenzolique et leucoblastose médullaire. (*Le Sang*, 1937, pages 55-56).
- P.-E. WEIL, ISCHWALL et Mme S. PERLÈS. — Un cas de cryptoleucémie suivi depuis 8 ans. (*Le Sang*, 1937, page 879).
- Cryptoleucémies. (*Presse Médicale* du 8 janvier 1936).
 - Un cas de leucémie aiguë sans modifications sanguines diagnostiqué par ponction de la rate. (*Le Sang*, 1939, page 213).
 - Lymphome splénique aleucémique, diagnostiqué par ponction de la rate. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934, page 1091).
- P.-E. WEIL et SCEMANA. — Un cas de cryptoleucémie d'aspect hémogénique. (*C. R. de la Soc. d'hématologie*, 1936, page 679).
- ZEMPLÉN. — Un chlorome à début simulant une leucémie aiguë à myéloblastes (*Folia Hoematologica*, 1936, pages 262-265).

